



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 405/06, A61K 31/445	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/25731 (43) Date de publication internationale: 28 septembre 1995 (28.09.95)
--	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00327

(22) Date de dépôt international: 17 mars 1995 (17.03.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/03183 18 mars 1994 (18.03.94) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE
FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance,
F-92100 Boulogne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): RIEU, Jean-Pierre
[FR/FR]; La Vixère-Haute, Avenue du Sidobre, F-81100
Castres (FR). PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7,
rue Jules-Ferry, F-81100 Castres (FR). JOHN, Gareth
[GB/FR]; Les Grèzes, F-81100 Les Salvages (FR). LE
GRAND, Bruno [FR/FR]; Cantegrel, F-80440 Lautrec (FR).
VALENTIN, Jean-Pierre [FR/FR]; Résidence Hermès,
Appartement 139 E, 2, rue Pierre-Cassin, F-31320 Castanet
Tolosan (FR).(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, av-
enue Kléber, F-75116 Paris (FR).(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT,
BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE).

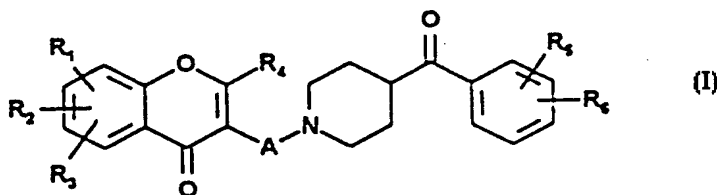
Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL 3-(ω-(4-BENZOYLPIPERIDINO)ALKYL)-4H-BENZOPYRAN-4-ONES, PREPARATION AND THERAPEUTICAL
USE THEREOF(54) Titre: NOUVELLES 3-(ω-(4-BENZOYLPIPERIDINO)ALCOYL)-4H-BENZOPYRAN-4-ONES, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

Novel 3-(ω-(4-benzoyl-
benzopyran-4-ones and
derivatives thereof having
formula (I), wherein the radicals
have the following definitions:
R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, which
are the same or different, are
hydrogen, lower alkyl, lower
alkyloxy, hydroxyl, acetoxy,
halogen, nitro, an amino
grouping optionally substituted
by lower alkyl, acetamido or
methanesulphonamido, and two
radicals may be fused to give a methylene dioxy; R₄ is hydrogen, lower alkyl, benzene optionally substituted by one or more of hydroxyl or methoxyl; and A is an optionally branched C₂₋₁₂ alkylene grouping.



(I)

(57) Abrégé

L'invention concerne les nouvelles 3-(ω-(4-benzoyl-4H-benzopyran-4-yl)alcoyl)-4H-benzopyran-4-ones et leurs dérivés de formule (I), dans laquelle les radicaux sont définis comme suit: R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, égaux ou différents, représentent un hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoyloxy inférieur, un hydroxyle, un acetoxy, un halogène, un nitro, un groupement amino substitué ou non par un alcoyle inférieur, un acétamido ou méthanesulphonamido et deux radicaux peuvent fusionner pour donner un méthylène dioxy. R₄ représente un hydrogène, un alcoyle inférieur, un benzène substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyle ou méthoxyle. A représente un groupement alcoylène ramifié ou non en C₂₋₁₂.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Nouvelles 3-(ω -(4-benzoylpipéridino)alcoyl)-4H-Benzopyran-4-ones, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les maladies coronariennes constituent la première cause de mortalité dans le monde occidental. L'ischémie myocardique présente une étiologie fort complexe et n'est traitée que par des médicaments agissant d'une manière indirecte. Les dérivés utilisés à l'heure actuelle dans l'angor et l'infarctus du myocarde sont les β -bloquants, les dérivés nitrés et les inhibiteurs calciques qui agissent tous indirectement par un phénomène hémodynamique.

Il est cependant admis que les métabolites produits très tôt dans l'ischémie (catabolisme phospholipidique et glycolyse) interfèrent sur l'inactivation du courant sodique et par conséquent provoquent une surcharge sodique. Celle-ci génère par l'intermédiaire de l'échange sodium-calcium dans le myocyte une surcharge calcique (Kohlhardt M. et al, (1989) FASEB J. 3 p 1963-7 et Undrovinas A.I. et al, (1992) Circulation Research 71 p 1231-41). Cette surcharge calcique finale induit la contracture du myocyte.

Récemment de nouveaux composés sans effet hémodynamique notable et agissant sur la surcharge sodique ont été revendiqués (Massingham R., John G.W. and Van Zwieten, Drugs of Today (1991) 27 (8) p 459-77) par les laboratoires Janssen (E. Boddeke et al, TIPS (1987) 10 p 397-400 ; Ver Donck L., Borgers M., Verdonk F. Cardiovascular Research (1993) 27, p 349-357 ; Brevet EP 0184257) et Syntex (Patmore L. et al. Br. J. Pharmacol (1991) 104, suppl. 175 P ; Alps B. J., Br. J. Clin. Pharmacol (1992) 34, 199-206 et Brevet US 4829065).

Cependant ces composés ne possèdent pas d'action antiagrégante et ne peuvent être utilisés dans le cas de l'ischémie cardiaque induite par un thrombus et dans les crises d'angor instable qui font appel à l'aspirine et autres antiagrégants.

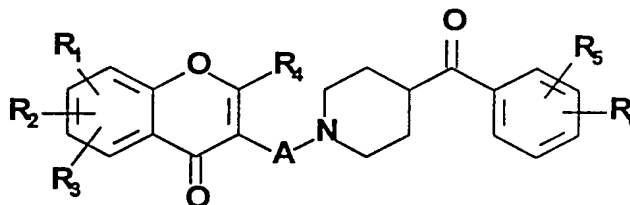
Des dérivés de 4H-benzopyran-4-ones substituées en 2 ou 3 ont été récemment revendiqués (cf. Brevet FR 2694005 du 28.01.94). Ces produits possèdent une forte affinité sélective des récepteurs sigma et sont utiles dans les troubles du système nerveux central.

L'objet de la présente invention est la mise au point d'une molécule cytoprotectrice cardiaque agissant sur les deux causes principales de l'ischémie myocardique : au niveau du thrombus par une action antiagrégante et directement au niveau du cardiomyocyte en s'opposant à la surcharge sodique et calcique induisant la contracture. De tels composés sont actifs en cardiologie à titre préventif et curatif dans l'ischémie cardiaque et cérébrale, les crises d'angor de tous types, dans l'infarctus de myocarde, et comme antiathéromateux.

MOLECULES REVENDIQUEES.

Les molécules de la présente invention appartiennent à la classe des 3-(4-benzoyl piperidino alcoyl)-4H-Benzopyran-4-ones substituées et ont pour formule I :

(I)



dans laquelle les radicaux sont définis comme suit :

- 10 R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 égaux ou différents représentent
- * un hydrogène,
 - * un alcoyle ramifié ou non renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - * un alcoyloxy ramifié ou non renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - * un hydroxyle
 - 15 * un acétoxy
 - * un groupement halogène
 - * un groupement nitro
 - * un groupement amino substitué ou non par un alcoyle ramifié ou non renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
 - 20 * un acétamido ou méthanesulfonamido
 - * et deux radicaux peuvent fusionner pour donner un méthylène dioxy.

R_4 représente

- * un hydrogène
- * un alcoyle ramifié ou non renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- 25 * un benzène substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyle ou méthoxyle

A représente un groupement alcoylène ramifié ou non renfermant de 2 à 12 atomes de carbone.

30 Lorsque les composés de formule I renferment un carbone asymétrique la présente invention concerne aussi bien les mélanges racémiques que les différents énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges.

La présente invention inclut aussi les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule générale I et leurs hydrates éventuels.

35 La présente invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale I à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques le renfermant. Ces préparations peuvent utiliser un ou

plusieurs composés de formule I en association, éventuellement avec d'autres principes actifs.

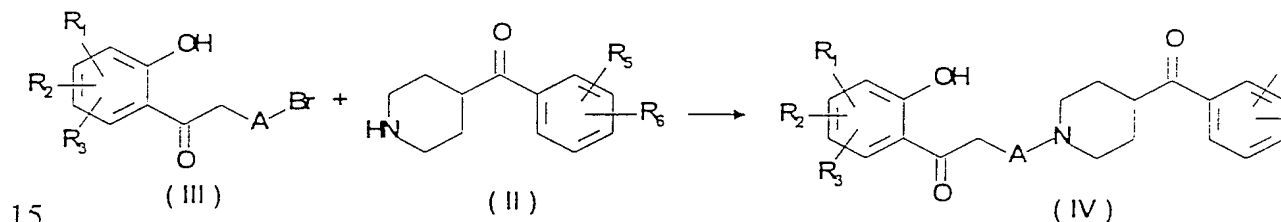
Enfin les procédés de synthèse permettant d'accéder aux composés de formule générale I font aussi partie de la présente invention.

5

SYNTHESE DES COMPOSES DE STRUCTURE I :

Les composés de la présente invention sont préparés par condensation d'une 4-benzoyl pipéridine substituée II avec un ortho [ω -bromo(ou chloro)acyl]phénol III convenablement substitué, au reflux dans
10 un alcool en présence d'amine tertiaire pour donner un ortho [ω -(4-benzoyl pipéridino)acyl] phénol substitué IV (réaction A).

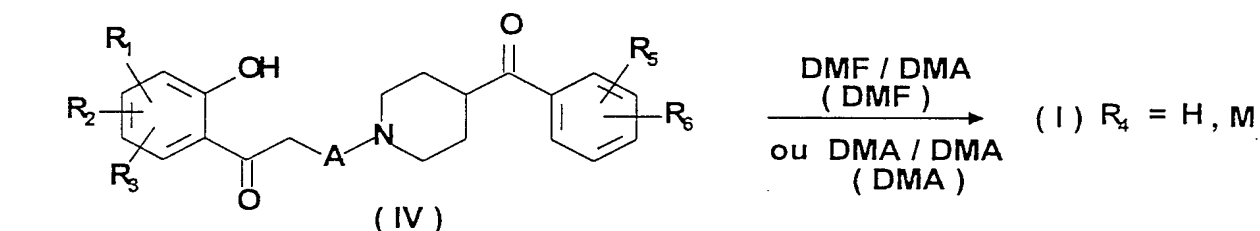
(A)



Ce dérivé IV est cyclisé :

- en présence du diméthylacétal : du diméthylformamide ($R_4 = H$) ou du
20 diméthyl-acétamide ($R_4 = CH_3$) en chauffant entre 25 et 80° (Réaction B).

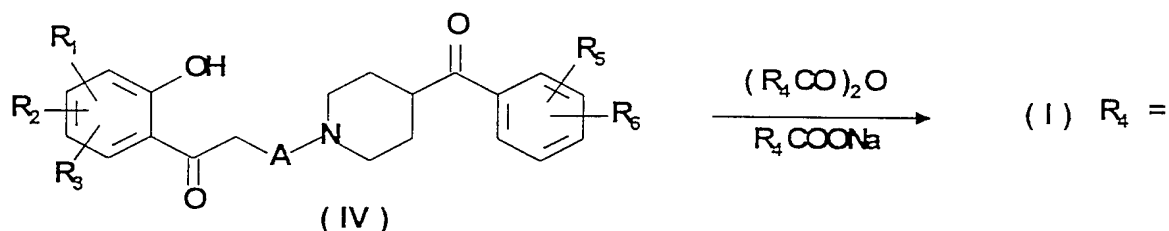
(B)



- soit avec le couple anhydride ou chlorure d'acide, sel de sodium de l'acide correspondant en chauffant vers 140 - 180° quand $R_4 \neq H$ (réaction C).

30

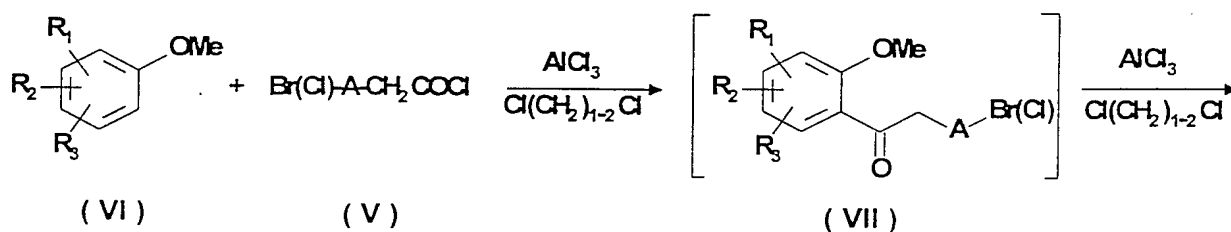
(C)



5 L'intermédiaire III peut être préparé selon deux méthodes :

- 1°) Soit par réaction de Friedel-Crafts suivie d'une déméthylation sélective : la condensation d'un chlorure d'acide ω -chloré ou bromé V sur un méthoxy benzène substitué VI en présence d' $AlCl_3$ dans un solvant chloré donne la cétone orthométhoxylée correspondante VII qui n'est pas isolée et est
- 10 déméthylée sélectivement par une mole d' $AlCl_3$ supplémentaire, en présence (ou non) d'un mélange Ether-acétonitrile selon la réaction D pour donner le composé III :

(D)



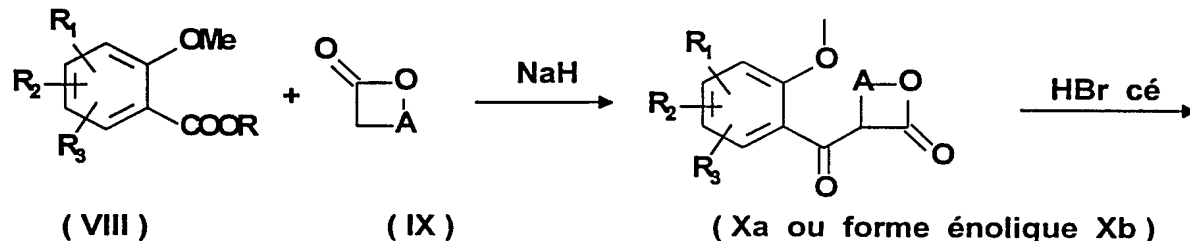
2°) Soit par condensation de Claisen lorsque les cétones III ne sont pas accessibles par réaction de Friedel Crafts (en particulier si $R_1 = R_2 = R_3 = H$).

- 20 Ainsi la condensation d'un orthoanisate substitué VIII sur une lactone appropriée (IX) en présence d'agent sodant dans le toluène donne une anisoyl lactone (X) qui est ensuite hydrolysée par HBr concentré. La décarboxylation est immédiate suivie de la déméthylation (à chaud) pour donner directement le composé III selon la réaction (E).

25

30

(E)



5 Les composés renfermant un groupement aminé peuvent aussi être préparés par réduction catalytique des composés nitrés correspondants. La condensation du dérivé aminé avec le chlorure d'acétyle ou de mésyle fournit les substituants acétamido et méthane sulfonamido. Les composés renfermant un groupement hydroxyle peuvent aussi être préparés par

10 déméthylation des dérivés méthoxylés correspondants.

Exemple 1 :

Hydrogénomaléate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-6-méthoxy-4H-

15 **Benzopyran-4-one]. I** ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 6\text{-MeO}$; $R_5 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_3$).

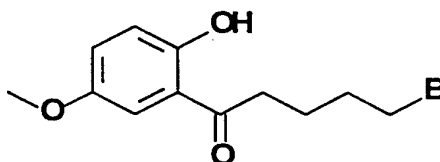
a) Synthèse de la 5-Bromo-2'-hydroxy-5'-méthoxy-valérophénone III ($R_1 = R_2 = H$, $A = (\text{CH}_2)_3$). Une solution de 3,45 g (25 mmoles) de 1,4-diméthoxybenzène et de 5,24 g (26 mmoles) de chlorure de 5-bromovaléryle dans 40 ml de chlorure de méthylène sec est refroidie à -10° puis traitée par

20 fraction avec 3,50 g (26 mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre préalablement broyé. Après addition on agite 1/4 h de plus à cette température puis on laisse revenir une nuit à 25° . Le mélange réactionnel orange-rouge sombre est refroidi à -10° puis traité avec 3,5 g de chlorure d'aluminium supplémentaire puis on ajoute goutte à goutte 5 ml

25 d'acétonitrile puis 10 ml d'éther et le mélange est porté 10 h à reflux. Après retour à 25° le mélange est versé dans 200 ml de glace pilée plus 20 ml d'HCl concentré. Le composé attendu est extrait à l'éther, lavé à l'eau puis à l'eau salée et séché sur sulfate de sodium. L'huile résiduelle obtenue après évaporation de la solution est triturée dans l'éther isopropylique pour donner

30 5,63 g (Rdt : 78 %) de cristaux jaune pâle de formule 1a.

(1a)



Formule brute : $C_{12}H_{15}BrO_3$

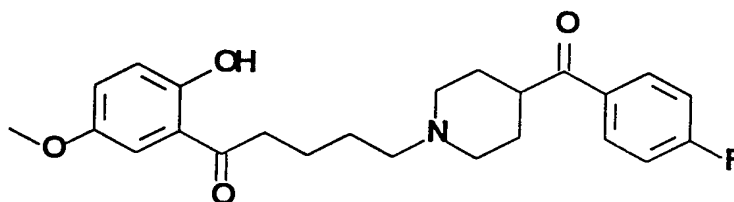
Masse moléculaire : 287,15

Point de fusion : 92°C

5 RMN ($CDCl_3$) δ : 1.75 - 2.1 (m, 4H) ; 3.03 (t, 2H) ; 3.4 (t, 2H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.06 - 7.3 (m, 2H) ; 11.9 (s, 1H).

b) Synthèse du 2-[5-[4-(4-Fluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]-4-méthoxy
Phénol IV ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 5-MeO$, $R_5 = 4-F$). A une
solution de 2.00 g (7 mmoles) de dérivé présédent dans 30 ml d'éthanol RP
on ajoute 3,00 g (8 mmoles) de paratoluène sulfonate de 4-parafluorobenzoyl
10 pipéridine et on porte à reflux pendant 10 heures et on abandonne une nuit à
25°. Le mélange est évaporé à siccité et le résidu huileux est repris dans du
chlorure de méthylène, lavé à l'eau, puis à l'eau salée, séché sur sulfate de
sodium et évaporé à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie Flash
15 en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 -MeOH 97/3. On obtient 2,31 g (Rdt 80
%) d'une huile brune de formule 1b.

(1b)



20 Cette huile est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.
Cet intermédiaire peut être caractérisé sous forme de sel par
chlorhydratation avec une solution de HCl 2N dans l'éthanol les cristaux de
chlorhydrate sont filtrés et recristallisés d'un mélange alcool - eau 85-15
bouillant.

25 Formule brute : $C_{24}H_{29}ClF NO_4$

Masse moléculaire : 449,95

Point de fusion : 208 - 209°

30 RMN ($DMSO d_6$) δ : 1.7 - 2.3 (m, 8H) ; 3.5 - 4 (m, 9H) ; 3.76 (s, 3H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.17 (d.d., 1H) ; 7.3 - 7.5 (m, 3H) ; 8.11 (q, 2H) ; 10.45 (s. large 1H) ; 11.38 (s, 1H).

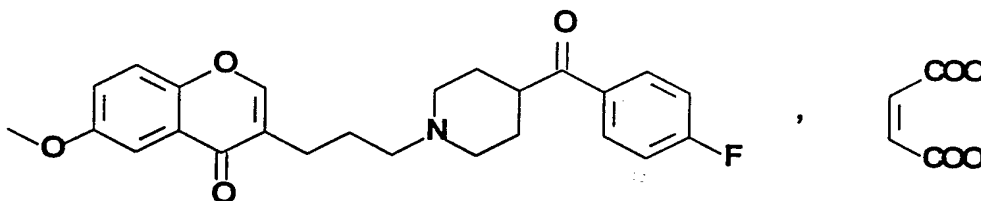
IR. $\nu C = O$: 1670 et 1639 cm^{-1} .

c) Synthèse de l'hydrogenomaléate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-methoxy-4H-Benzopyran-4-one. La base
huileuse précédente (1 g, 2,4 m moles) est dissoute dans 4 ml de DMF puis
35 traitée à 25° avec 1 ml, de diméthyl formamide diméthylacetal et agitée un
week-end à cette température (ou 2 h à 70°C). Le mélange est ensuite
évaporé à siccité et le résidu est repris dans 50 ml de CH_2Cl_2 lavé à l'eau, à
l'eau salée, séché sur sulfate de sodium puis évaporé à siccité sous vide. Le

résidu solide est recristallisé de 40 ml d'éthanol à 95° pour donner 610 mg (Rdt 60 %) de cristaux blancs (Point de fusion : 157°).

Cette base est dissoute dans 25 ml d'acétate d'éthyle chaud puis traitée avec 166 mg d'acide maléique dissout dans 5 ml du même solvant et agité 2 h à 25°. On récupère 520 mg (Rdt : 40 %) de cristaux blancs de **formule 1**.

(1)



Formule brute : $C_{29}H_{30}FNO_8$

Masse moléculaire : 539,53

Point de fusion : 180°

RMN (DMSO d_6) δ : 1.8 - 2.1 (m, 6H) ; 2.4 - 2.6 (m, 2H) ; 2.8 - 3.8 (m, 7H) ; 3.86 (s, 3H) ; 6.02 (s, 2H) ; 7.3 - 7.5 (m, 4H) ; 7.63 (d, 1H) ; 8.08 (q, 2H) ; 8.30 (s, 1) ; 9.08 (s, large 2H).

IR (KBr) : ν C = O : 1668 et 1646 cm^{-1} .

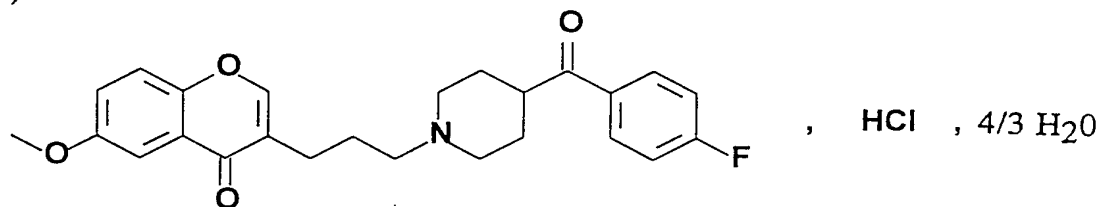
Exemple 2 :

Préparation du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one-4/3-hydrate. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 6-MeO$, $R_5 = 4-F$; $A = (CH_2)_3$).

En opérant de la même manière que dans l'exemple 1 mais en traitant la base obtenue dissoute dans l'alcool avec une solution d'acide chlorhydrique (gaz) 2N dans l'éthanol RP on obtient avec un rendement de 50 % le chlorhydrate hydraté de **formule 2**.

8

(2)

Formule brute : C₂₅H₂₇ClFN₀₄, 4/3 H₂O

Masse moléculaire : 483,96

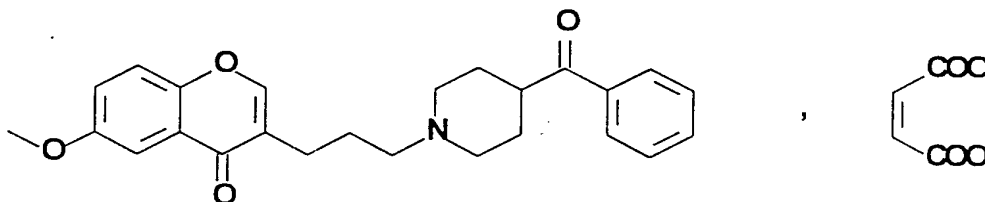
Point de fusion : 230°

Exemple 3 :

Préparation de l'hydrogenomaléate de la 3-[3-[4-benzoylpiperidino]propyl]-6-méthoxy-4H Benzopyran-4-one. I (R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H, R₃ = 6-MeO, A = (CH₂)₃).

En condensant le 2-[5-(4-benzoylpiperidino)pentanoyl]-4-Méthoxy-phénol (préparé selon 1b avec un rendement de 56 %) sur le DMF-DMA 1a selon le procédé décrit dans l'exemple 1c on obtient avec un rendement de 49 % le composé de **formule 3**.

(3)

Formule brute : C₂₉H₃₁N₀₈

Masse moléculaire : 521,55

Cristaux blancs

Point de fusion : 147°

RMN (CDCl₃) δ : 2-4 (m, 15H) ; 3.90 (s, 3H) ; 7.2 - 7.8 (m, 6H) ; 7.85 - 8.15 (m, 3H), 12 (s, large, 2H).

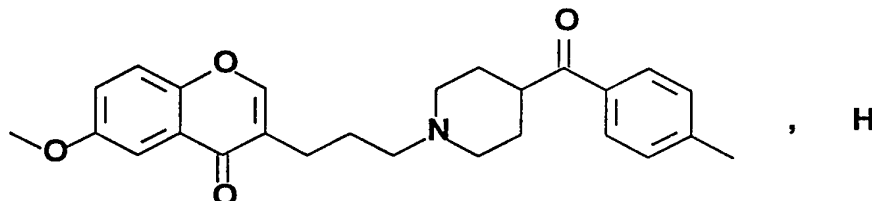
IR (KBr) ν (C = O) : 1680 et 1633 cm⁻¹.

Exemple 4 :

Préparation du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-Méthyl benzoyl)piperidino]propyl]-6-méthoxy-4-H-Benzopyran-4-one I (R₁ = R₂ = R₄ = R₆ = H ; R₃ = 6 - MeO ; R₅ = 4-Me).

La cyclisation, du 2-[5-[4-(4-Méthyl benzoyl)piperidino]pentanoyl]-4-Méthoxy phénol (préparé avec un rendement de 51 % selon le procédé 1b) réalisé d'après les modes opératoires 1C et 2 conduit avec un rendement de 61 % au composé de **formule 4**.

(4)



Aiguilles beiges

5

Formule brute : $C_{26}H_{30}ClNO_4$

Masse moléculaire : 455,96

Point de fusion lent : 216°

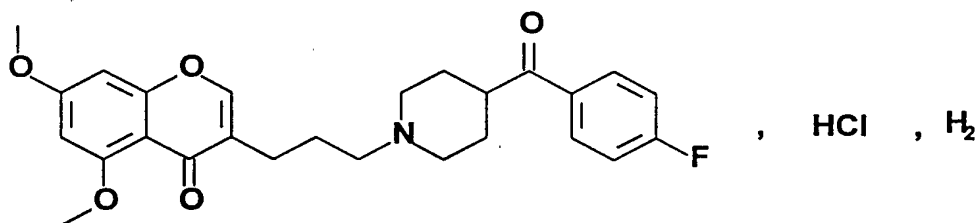
10 RMN ($CDCl_3$) δ : 2 - 3.9 (m, 15H) ; 2.33 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ;
7.1 - 7.5 (m, 5H) ; 7.70 (d, 2H) ; 7.94 (s, 1H) ; 11.88 (s, large, 1H).

IR (KBr) : ν C = O : 1667 - 1641 cm^{-1} .**Exemple 5 :**Préparation du monohydrate du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]propyl]-5,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = R_6 = H$;

15 $R_2 = 5-MeO$; $R_3 = 7-MeO$; $R_5 = 4-F$; A = $(CH_2)_3$).

La condensation du chlorure de 5-bromovaléryle sur le 1,3,5 - triméthoxy benzène selon le procédé 1a conduit avec un rendement de 62 % au 3,5-diméthoxy-2-(5-bromopentanoyl)phénol ($F = 76^\circ$). Ce composé condensé
20 avec la 4-(parafluorobenzoyl) pipéridine en adaptant le procédé 1b permet de préparer avec un rendement de 72 % le 3,5-diméthoxy-2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]phénol ($F = 115^\circ$). La cyclisation de ce composé par chauffage à 60° pendant 2h30 d'après le procédé décrit dans l'exemple 1c et 2 fournit avec un rendement de 72 % le composé de formule
25 5.

(5)



30

Formule brute : $C_{26}H_{31}ClFNO_6$

Masse moléculaire : 507.93

Poudre beige

Point de fusion : 214 - 216°

RMN : (DMSO d₆) δ : 1.7 - 2.25 (m, 6H) ; 2.25 - 2.45 (m, 2H) ;
2.8 - 3.2 (m, 4H) ; 3.25 - 3.8 (m, 5H) ; 3.81 (s, 3H) ; 3.82 (s, 3H) ;
6.55 (d.d., 2H) 7.38 (t, 2H) ; 8 - 8.2 (m, 3H) ; 10.59 (s, large 1H).

IR (KBr) ν C = O 1678 et 1650 cm⁻¹.

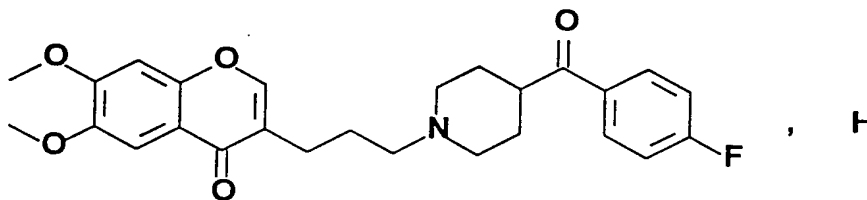
Exemple 6 :

Préparation du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-Fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

10 I (R₁ = R₄ = R₆ = H ; R₂ = 6-MeO ; R₃ = 7-MeO ; R₅ = 4-F, A = (CH₂)₃).

Par condensation du chlorure de 5-bromovaléryle sur le 1,2,4-Triméthoxy benzène d'après le procédé 1a on prépare avec un rendement de 80 % le
15 4,5-diméthoxy-2-(5-bromopentanoyl)phénol (F = 106°). Par réaction avec la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine selon le procédé 1b on obtient avec un rendement de 78 % le 4,5-diméthoxy-2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]phénol sous forme d'huile qui est cyclisée directement selon le procédé 1c et 2 avec un rendement de 40 % pour donner le composé de formule 6.

20 (6)



Formule brute : C₂₆H₂₉ClFN₅O₅

Masse moléculaire : 489.95

25 Poudre blanche

Point de décomposition : 245°

RMN (DMSO d₆) δ : 1.85 - 2.1 (m, 6H) ; 2.49 (t, 2H) ; 2.4 - 4.2 (m, 7H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.90 (s, 3H) ; 7.19 (s, 1H) ; 7.3 - 7.5 (m, 3H) ; 8 - 8.2 (m, 2H) ; 8.26 (s, 1H) ; 11 (s, large 1H).

30 IR (KBr) ν C = O : 1682 et 1635 cm⁻¹.

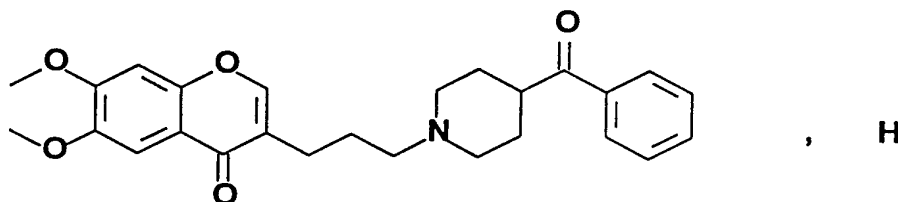
Exemple 7 :

Chlorhydrate de la 3-[3-(4-benzoylpiperidino)propyl]-6,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I (R₁ = R₄ = R₅ = R₆ = H ; R₂ = 6-MeO ; R₃ = 7-MeO ; A = (CH₂)₃).

35 En utilisant le 2-[5-bromopentanoyl]-4,5-diméthoxy-phénol préparé comme dans l'exemple 6 mais en le condensant sur la 4-benzoyl piperidine selon l'exemple 1b on obtient avec un rendement de 90 % le 4,5-diméthoxy-2-[5-

(4-benzoylpiperidino)pentanoyl]phénol sous forme d'huile. Ce dérivé est directement cyclisé selon le procédé 1c et 2 avec un rendement de 32 % pour donner le composé de formule 7 :

(7)



Formule brute : $C_{26}H_{30}ClNO_5$

Masse moléculaire : 471,96

Cristaux blancs

Point de décomposition : 235°

RMN ($CDCl_3$) δ : 2 - 3.9 (m, 15H) ; 3.93 (s, 3H) ; 3.95 (s, 3H) ; 6.82 (s, 1H) ; 7.39 - 7.65 (m, 4H) ; 7.8 - 8 (m, 3H) ; 12 (s, large, 1H).

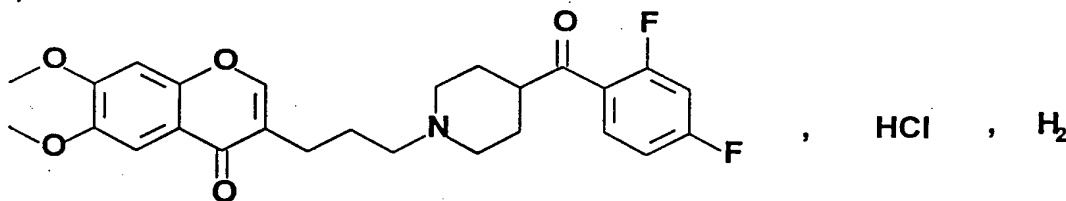
IR (KBr) : ν C = O : 1678 et 1640 cm^{-1} .

Exemple 8 :

Hydrate du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6,7-dimethoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = H$; $R_2 = 6-MeO$; $R_3 = 7-MeO$; $R_5 = 2-F$; $R_6 = 4-F$; $A = (CH_2)_3$).

En partant comme ci-dessus du 2-[5-bromoaléyl]-4,5-diméthoxyphénol et en le condensant sur la 4-[2,4-difluorobenzoyl]piperidine selon l'exemple 1b on prépare avec un rendement de 67 % le 4,5-diméthoxy-2-[5-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidino] pentanoyl] phénol sous forme huileuse qui est cyclisé selon le procédé 1c et 2 avec un rendement de 30 % en composé de formule 8 :

(8)



30

Formule brute $C_{26}H_{30}ClF_2O_6$

Masse moléculaire : 525,96

Cristaux blancs

Point de décomposition : 200°

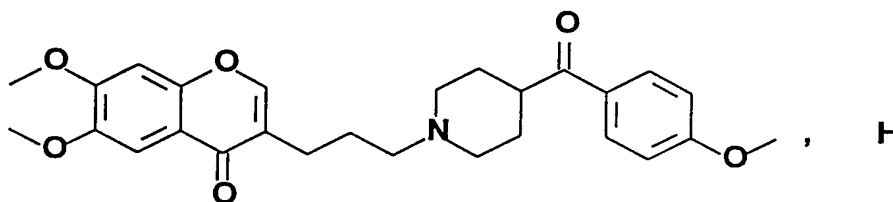
RMN (CDCl₃) δ : 1.82 (s, 2H) ; 2 -3.85 (m, 14 H) ; 3.96 (s, 3H) ;
 3.98 (s, 3H) ; 6.75 - 7.15 (m, 3 H) ; 7.48 (s, 1H) ;
 7.80 - 7.94 (m, 1H) ; 7.96 (s, 1H) ; 12 (m, 1 H).
 IR (KBr) ν C = O 1686 et 1638 cm⁻¹.

5 **Exemple 9 :**

Chlorhydrate de la 6,7-dimethoxy-3-[3-[4-[4-methoxy-
 benzoyl)piperidino]propyl]-4H-
 Benzopyran-4-one. I (R₁ = R₄ = R₆ = H ; R₂ = 6-MeO, R₃ = 7-MeO,
 R₅ = 4 MeO ; A = (CH₂)₃).

10 Le 2-(5-bromovaléryl)-4,5-diméthoxyphénol préparé dans l'exemple 6 est
 condensé avec la 4-(4-méthoxybenzoyl)pipéridine comme dans le procédé
 décrit à l'exemple 1b pour donner avec un rendement de 73 % le 4,5-
 diméthoxy-2-[5-[4-(4-Methoxy-benzoyl) piperidino]pentanoyl]phénol (F =
 205°) dont la cyclisation selon 1c et 2 conduit avec un rendement de 74 %
 15 au composé 9 de formule :

(9)



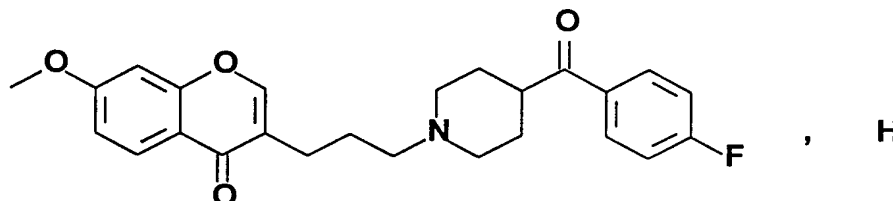
20 Formule brute : C₂₇H₃₂ClN₀O₆
 Masse moléculaire : 501,99
 Cristaux blancs
 Point de décomposition : 235 - 239°C
 25 RMN (DMSO d₆) 1.8 - 2.25 (m, 2H) ; 2.3 - 2.65 (m, 3H) ; 3.3 -
 3.75 (m, 6H) ; 3.85 (s, 6H) ; 3.90 (s, 4H) ; 7.07 (d, 2H) ; 7.37
 (s, 1H) ; 7.97 (d, 2H) ; 8.27 (s, 1H) ; 10.3 (m, 1H).
 IR (KBr) ν C = O : 1667 et 1634 cm⁻¹.

Exemple 10 :

30 Chlorhydrate de la 7-Methoxy-3-[3-[4-(4-
 fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-4H-Benzo- pyran-4 one. I (R₁ = R₂ =
 R₄ = R₆ = H ; R₃ = 7-MeO, R₅ = 4-F ; A = (CH₂)₃).
 Par condensation du chlorure de 5-bromovaléryle sur le 1,3-
 diméthoxybenzène selon 1a on prépare avec un rendement de 61 % le
 2-(5-bromopentanoyl)-5-méthoxyphénol (F = 62°). La N-alcoylation de la
 35 4-(4-fluobenzoyl)pipéridine par le dérivé précédent selon 1b conduit au 2-
 [5-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]-5-méthoxy-phénol (F
 chlorhydrate : 218°) avec un rendement de 59 %. Ce dérivé est cyclisé avec

le DMF-DMA d'après le procédé **1c** et **2** pour donner avec un rendement de 76 % le composé **10** de formule :

(10)



5

Formule brute : $C_{25}H_{27}ClFNO_4$

Masse moléculaire : 459,93

Poudre blanche

10

Point de fusion : 237°C

RMN (DMSO d_6) : 1.8 - 2.3 (m, 6H) ; 2.35 - 2.7 (m, 3H) ; 2.8 - 3.85 (m, 6H) ; 3.89 (s, 3H) ; 7 - 7.25 (m, 2H) ; 7.3 - 7.6 (m, 2H) ; 7.96 (d.d, 1H) ; 8.03 - 8.24 (m, 2H) ; 8.28 (s, 1H) ; 10.53 (s, large 1H)

15

IR (KBr) ν C = O : 1670 et 1638 cm^{-1} .

Exemple 11 :

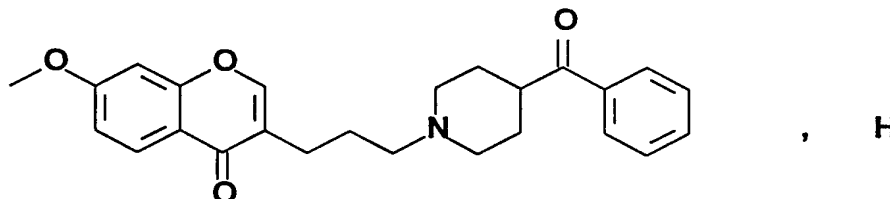
Chlorhydrate de la 7-méthoxy-3-[3-(4-benzoylpiperidino)propyl]-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_3 = 7-MeO$; $A = (CH_2)_3$).

20

La N-alcoylation de la benzoyl-4 pipéridine par le 2-(5-bromopentanoyl)-5-méthoxyphénol selon **1b** et **10** fournit le 2-[5-(4-benzoylpiperidino)pentanoyl]-5-méthoxyphénol avec un rendement de 49 %. La cyclisation de ce dérivé avec le Diméthyl formamide diméthyl acétal selon **1c** et **2** donne le composé de formule **11** avec un rendement de 59 %.

25

(11)



30

Formule brute : $C_{25}H_{28}ClNO_4$

Masse moléculaire : 441,93

Cristaux blancs

F = 262°C

RMN (DMSO d_6) δ : 1.8 - 2.25 (m, 6H) ; 2.3 - 2.7 (m, 2H) ; 2.8 - 3.7 (m, 7H) ; 3.89 (s, 3H) ; 6.95 - 7.1 (m, 2H) ; 7.45 - 7.8 (m, 3H) ; 7.9 - 8.15 (m, 3H) ; 8.26 (s, 1H) ; 9.75 (s, large 1H).

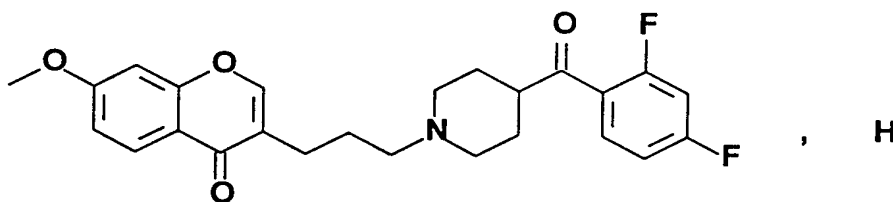
IR (KBr) ν C = O : 1666 et 1633 cm^{-1} .

5 **Exemple 12 :**

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidino]propyl]-7-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = 7-MeO$; $R_5 = 2-F$; $R_6 = 4F$; $A = (CH_2)_3$).

10 En utilisant les modes opératoires : 1b et 10 mais en partant de la 4-(2,4-difluorobenzoyl)pipéridine on obtient avec un rendement de 55 % le 2-[5-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]-5-méthoxyphénol ($F = 108^\circ C$) qui par condensation selon 1c, 2, 10 conduit avec un rendement de 30 % au composé 12 de formule :

15 (12)



Formule brute : $C_{25}H_{26}ClF_2NO_4$

Masse moléculaire : 477,92

20 Poudre blanche

Point de fusion : $201 - 204^\circ$

RMN ($CDCl_3$) δ 1.9 - 3.85 (m, 15H) ; 3.91 (s, 3H) ; 6.8 - 7.15 (m, 4H) ; 7.75 - 8 (m, 2H) ; 8.07 (d, 1H) ; 12 - 12.4 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1670 et 1637 cm^{-1} .

25 **Exemple 13 :**

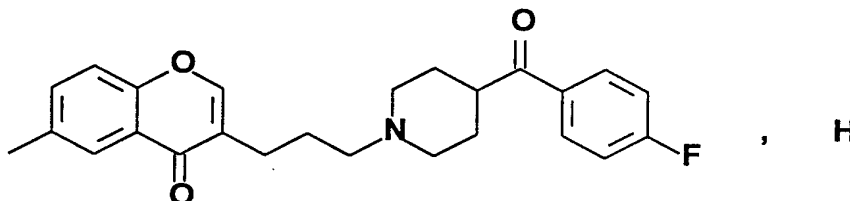
Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-méthyl-4H-Benzo-pyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 6-Me$; $R_5 = 4-F$; $A = (CH_2)_3$).

30 En opérant comme dans l'exemple 1a mais en utilisant toujours le même solvant et après agitation, 24 h à 25° on prépare avec un rendement de 93 % le 2-(5-Bromovaléryl)-4-méthyl phénol. Ce composé condensé sur la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine selon 1b donne le 2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]-4-méthyl phénol (Rdt : 75 %), qui est cyclisée selon 1c et 2 en un composé 13 (Rdt : 72 %) de formule :

35

15

(13)



5

Formule brute : $C_{25}H_{27}ClFN_3$

Masse moléculaire : 443,93

Cristaux blancs

Point de fusion : 228 - 229°.

10

RMN (DMSO d_6) δ : 1.8 - 2.2 (m, 6H) ; 2.35 - 2.6 (m, 5H) ; 2.85 - 3.2 (m, 4H) ; 3.4 - 3.95 (m, 3H) ; 7.3 - 7.5 (m, 2H) ; 7.54 (d, 1H) ; 7.62 (d.d., 1H) ; 7.85 (s, 1H) ; 8 - 8.2 (m, 2H) ; 8.33 (s, 1H) ; 10.2 - 10.8 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1674 et 1634 cm^{-1} .**Exemple 14 :**

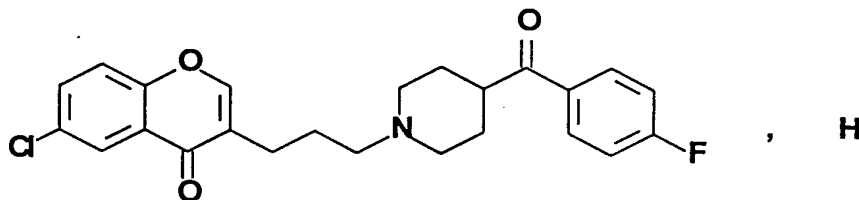
15

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-chloro-4H-Benzo-pyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 6-Cl$; $R_5 = 4-F$; $A = (CH_2)_3$).

En opérant comme dans les exemples 1a et 13 dans le même solvant et en agitant pendant 90 h à 25° on obtient le 2-(5-Bromovaleryl)-4-chlorophénol ($F = 58^\circ$) avec un rendement de 72 %. La condensation de ce composé sur la 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine donne le 2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]pentanoyl]-4-chlorophénol (Rdt : 45 %). Ce composé est cyclisé par le DMF-DMA selon l'exemple 1c et 2 pour donner le **dérivé 14** (Rdt : 70 %) de formule :

25

(14)

Formule brute : $C_{24}H_{24}Cl_2FN_3$

Masse moléculaire: 464,35

30

Cristaux blancs

Point de décomposition 235°

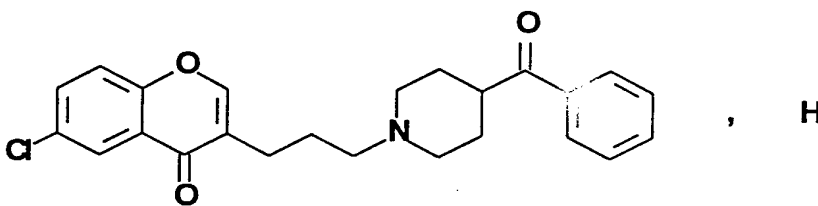
RMN (DMSO d_6) δ : 1.8 - 2.1 (m, 6H) ; 2.2 - 2.30 (m, 2H) ;
 2.35 - 4 (m, 7H) ; 7.25 - 7.5 (m, 2H) ; 7.74 (d, 1H) ; 7.88 (dd,
 1H) ; 7.95 - 8.2 (m, 3H) ; 8.37 (s, 1H) ; 9.5 - 10 (m, 1H).
 IR (KBr) ν C = O : 1680 et 1645 cm^{-1} .

5 **Exemple 15 :**

Chlorhydrate de la 3-[3-(4-benzoyl pipéridino)propyl]-6-chloro-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_3 = 6-Cl$; $A = (CH_2)_3$).

10 En utilisant le dérivé bromé préparé dans l'exemple 14 on prépare de même le 2-[5-(4-benzoyl pipéridino)pentanoyl]-4-chlorophénol (Rdt : 70 %) dont la cyclisation selon 1c et 2 fournit avec un rendement de 86 % le composé 15 de formule :

(15)



15

Formule brute : $C_{24}H_{25}Cl_2NO_3$

Masse moléculaire : 446,36

20

Cristaux blanc-cassé

Point de décomposition 240°

RMN (DMSO d_6) δ : 1.8 - 2.15 (m, 6H) ; 2.25 - 2.35 (m, 2H) ;
 2.35 - 4 (m, 7H) ; 7.5 - 8.1 (m, 8H) ; 8.38 (s, 1H) ; 9.8 - 10 (m,
 1H)

25

IR : (KBr) ν C = O : 1678 et 1649 cm^{-1} .

Exemple 16 :

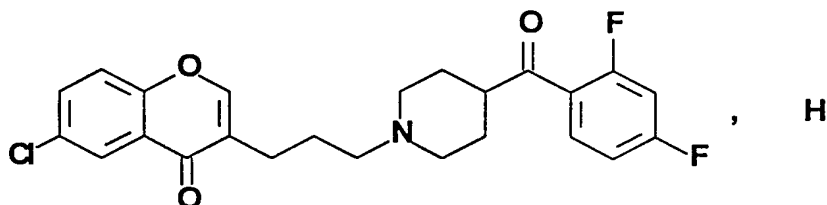
Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(2,4-difluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-6-chloro-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = 6-Cl$; $R_5 = 2-F$; $R_6 = 4-F$; $A = (CH_2)_3$).

30 En partant du dérivé bromé préparé dans l'exemple 14 mais en le condensant sur la 4-(2,4-difluorobenzoyl)pipéridine on obtient avec un rendement de 62 % le 2-[5-[4-(2,6-difluorobenzoyl)pipéridino]pentanoyl]-4-chlorophénol. Cette huile ext directement cyclisée selon les exemples 1c et 2 pour donner avec un rendement de 42 % le composé 16 de formule :

35

17

(16)



5

Formule brute : $C_{24}H_{23}Cl_2F_2NO_3$

Masse moléculaire : 482,34

Poudre blanche

10

Point de fusion : 215-220°

RMN (DMSO d_6) ; 1.75 - 2.2 (m, 6H) ; 2.35 - 2.6 (m, 2H) ; 2.8 - 3.25 (m, 4H) ; 3.26 - 3.65 (m, 3H) ; 7.15 - 7.55 (m, 2H) ; 7.72 (d, 1H) ; 7.78 - 8.05 (m, 3H) ; 8.37 (s, 1H) ; 10.47 (s, large, 1H).

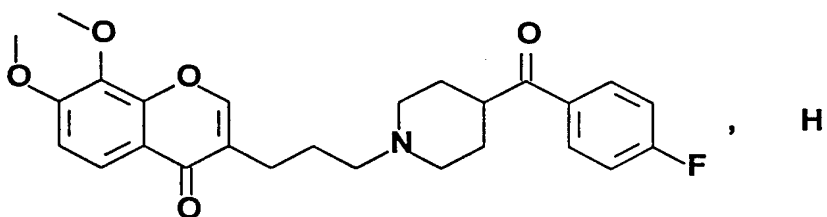
IR (KBr) ν C = O : 1686 et 1849 cm^{-1} .15 **Exemple 17 :**

Chlorhydrate de la 7,8-dimethoxy-3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-4H- Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = R_6 = H$; $R_2 = 7-MeO$, $R_3 = 8-MeO$; $R_5 = 4-F$, $A = (CH_2)_3$).

En utilisant le procédé décrit dans 1a on prépare avec un rendement de 79 % le 2,3-diméthoxy-6-(5-bromovaleryl)phénol, qui donne par N-alcoylation de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine selon 1b le 2,3-diméthoxy-6-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino] pentanoyl]phénol (Rdt : 59 % ; $F = 140^\circ$). Ce composé est cyclisé selon 1c et 2 pour donner le composé 17 (Rdt : 71 %) de formule :

25

(17)



30

Formule brute : $C_{26}H_{29}ClFNO_5$

Masse moléculaire : 489,95

Point de décomposition $\approx 235^\circ$

Poudre blanche

RMN (CDCl_3) δ : 1.7 - 3.3 (m, 12H) ; 3.35 - 3.9 (m, 3H) ; 3.96 (s, 3H) ; 3.99 (s, 3H) ; 6.95 - 7.35 (m, 3H) ; 7.8 - 8.2 (m, 4H) ; 12.15 (s, large, 1H).

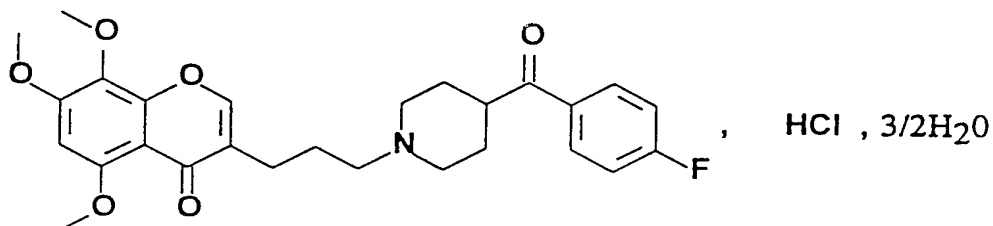
IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1640 cm^{-1} .

5 **Exemple 18 :**

Sesquihydrate du chlorhydrate de 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-5,7,8-triméthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_4 = R_6 = \text{H}$; $R_1 = 5\text{-MeO}$, $R_2 = 7\text{-MeO}$; $R_3 = 8\text{-MeO}$; $R_5 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_3$).

10 En appliquant le procédé décrit dans 1a au 1,2,3,5-tétraméthoxybenzène on prépare avec un rendement de 72 % le 2-(5-bromovaléryl)-3,5,6-triméthoxyphénol ($F = 82^\circ$) qui conduit selon le procédé 1b au au 2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]pentanoyl]-3,5,6 triméthoxyphénol (Rdt : 71 % $F = 157^\circ$), dont la cyclisation selon le procédé 1c et 2 donne avec un
15 rendement de 58 % le composé 18 de formule :

(18)



20

Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFNO}_6 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 546,98

Cristaux blanc cassé

25

Point de fusion : 150°

RMN (CDCl_3) δ : 1.9 - 2.3 (m, 8H) ; 2.35 - 2.55 (t, 2H) ; 2.6 - 3.2 (m, 5H) ; 3.25 - 4 (m, 3H) ; 3.83 (s, 3H) ; 3.92 (s, 3H) ; 3.96 (s, 3H) ; 6.38 (s, 1H) ; 7 - 7.25 (m, 2H) ; 7.8 (s, 1H) ; 7.8 - 8.05 (m, 2H) ; 12 (s, large, 1H).

30

IR : (KBr) ν C = O : 1680 et 1648 cm^{-1} .

Exemple 19 :

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6,7-méthylènedioxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_3 = R_4 = R_6 = \text{H}$; $R_1 R_2 = 6,7\text{-OCH}_2\text{O}$; $R_5 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_3$).

35 19a) Préparation du 2-(5-bromovaléryl), 4,5-méthylènedioxyphénol : A une solution de 5 g (36,2 mmoles) de sésamol dans 40 ml d'éther sec on

ajoute 7,04 g (43,4 mmoles) de 5-bromovaléronitrile puis 2 g de chlorure de zinc anhydre sous courant d'azote. Le mélange rougeâtre est refroidi à 0° puis traité par un courant de gaz chlorhydrique pendant 2h et on maintient 3h de plus à cette température puis on laisse revenir à 25° pendant la nuit.

- 5 La phase étherée surnageante est séparée de l'huile brune inférieure. Cette huile est lavée avec de l'éther puis est traitée avec de l'eau froide (50 ml) et le mélange est porté à reflux pendant 45 minutes. Le produit attendu est extrait à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, à l'eau salée ; séché sur sulfate et évaporé à siccité. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash en éluant avec un mélange hexane - acétate d'éthyle.

m = 4,26 g Rdt : 40 %

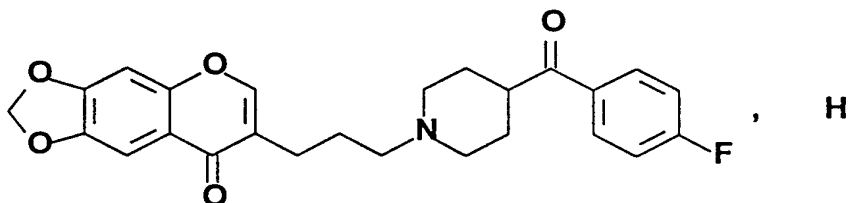
F = 88°*

* Le composé renferme un peu de dérivé chloré

- 15 **19b)** Préparation du 2-[5-[4-(fluorobenzoyl)pipéridino]pentanoyl]-6,7-méthylènedioxy- phénol : Ce dérivé est préparé à partir du mélange précédent par condensation sur la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine selon le procédé décrit dans l'exemple 1b (Rdt : 72 %).

- 20 **19c)** L'huile précédente est cyclisée en chauffant pendant 2 h à 60° selon le procédé décrit dans l'exemple 1c et 2 pour donner avec un rendement de 61 % le composé 19 de formule :

(19)



Formule brute : C₂₅H₂₅ClFN₀₅

- 25 Masse moléculaire : 473,91

Poudre blanche

Point de décomposition \approx 240°

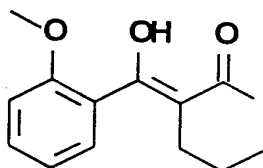
- 30 **RMN** (DMSO d₆) δ : 1.75 - 2.25 (m, 6H) ; 2.3 - 2.55 (m, 2H) ; 2.85 - 3.15 (m, 4H) ; 3.4 - 4 (m, 3H) ; 6.21 (s, 2H) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.3 - 7.5 (m, 3H) ; 8 - 8.2 (m, 2H) ; 8.27 (s, 1H) ; 10.3 - 10.9 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1684 et 1640 cm⁻¹.

Exemple 20 :

- 35 **Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-4H-Benzopyran-4-one. I** (R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₆ = H ; R₅ = F ; A = (CH₂)₃).

- 20a) Préparation de la 2-[α -hydroxy-2-methoxybenzylidène]-tetrahydro-2H-pyran-2-one. X_B ($R_1 = R_2 = R_3 = H$; $A = (CH_2)_3$) : Dans un réacteur de 250 ml, une suspension de 4,08 g (0,1 mole) d'hydruide de sodium à 60 % dans 80 ml de Toluène sec est traitée goutte à goutte à 95° par un mélange de 16,6 g (0,1 mole) d'orthoanisate de méthyle et 10,5 g (0,105 mole) de δ -valérolactone fraîchement distillée. Le mélange réactionnel se colore en orange puis après avoir ajouté les 3/4 du mélange on note une vive effervescence. Le chauffage est poursuivi 1 h de plus puis on laisse revenir à 25° et le mélange réactionnel est versé dans 300 ml de glace pilée plus 100 ml d'acide chlorhydrique N en agitant à la main. Le dérivé attendu est extrait à l'éther (2 x 200 ml), lavé avec une solution de $NaHCO_3$ à 5 %, avec de l'eau salée puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à siccité (22,6 g d'huile brute). Cette huile est purifiée par chromatographie Flash sur 900 g de silice en éluant avec un mélange d'hexane-acétate d'éthyle 70-30. On récupère après évaporation 13 g de dérivé attendu (Rdt. 58 %) sous forme énolique et de formule 20a.
- (20a)

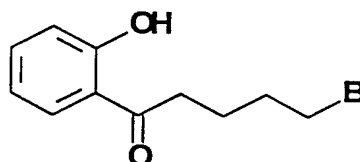


- Formule brute : $C_{13}H_{14}O_4$
 Masse moléculaire : 234,24
 Cristaux blancs
 Point de fusion : 95 - 96°
 RMN ($CDCl_3$) δ : 1.8 - 2 (m, 2H) ; 2.15 - 2.4 (m, 2H) ; 3.85 (s, 3H) ; 4.25 - 4.45 (m, 2H) ; 6.9 - 7.1 (m, 2H) ; 7.15 - 7.5 (m, 2H) ; 13,8 (s, 1H).
 IR (KBr) ν C = O : 1618 cm^{-1} .

- 20b) Préparation du 2-(5-bromoaléryl)phénol : 5,70 g (24,3 mmoles) de l'o-anisoyl- δ -valérolactone précédente sont ajoutés à 0° à 40 ml d'une solution aqueuse d'HBr à 48 % et on agite pendant 20 minutes à cette température puis on laisse revenir à 25° et le mélange est porté progressivement à 90° pendant 1 h, on ajoute ensuite toutes les 3 h 10 ml d'HBr à 48 %. Après 8 h de reflux total, le mélange est refroidi, dilué dans 200 ml d'eau froide, extrait à l'éther, lavé avec de l'eau puis de l'eau salée, séché et évaporé à siccité et trituré dans l'éther isopropylique pour donner le composé de formule 20b (Rdt : 79 %).

21

(20b)

5 Formule brute : $C_{11}H_{13}BrO_2$

Masse moléculaire : 257,12

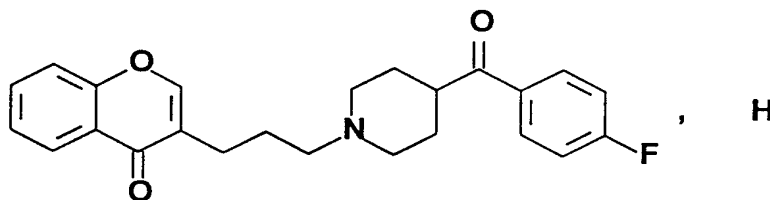
Cristaux blanc cassé

Point de fusion : 64° 10 RMN ($CDCl_3$) δ : 1.85 - 2.1 (m, 4H) ; 3.04 (t, 2H) ; 3.46 (t, 2H) ; 6.8 - 7.1 (m, 2H) ; 7.4 - 7.6 (m, 1H) ; 7.7 - 7.85 (dd, 1H).IR (KBr) ν C = O : 1641 cm^{-1} .

20c) Préparation du 2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]pentanoyl]phénol. Ce composé est préparé à partir de 20b, comme décrit dans l'exemple 1b avec un rendement de 76 % et a un point de fusion de 80° .

15 20d) La cyclisation du composé précédent selon les procédés 1b et 2 conduit avec un rendement de 85 % au composé 20 de formule :

(20)



20

Formule brute : $C_{24}H_{25}ClFNO_3$

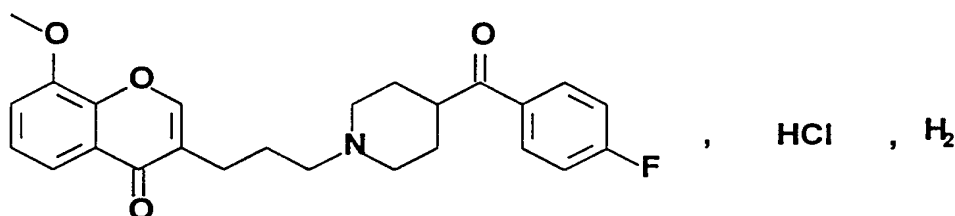
Masse moléculaire : 429,90

Point de décomposition : 210° 25 RMN ($CDCl_3$) δ : 1.8 - 4 (m, 15H) ; 7.05 - 7.3 (m, 2H) ; 7.3 - 7.55 (m, 2H) ; 7.6 - 7.8 (m, 1H) ; 7.85 - 8.1 (m, 3H) ; 8.1 - 8.3 (m, 1H) ; 12.13 (s, large, 1H).IR (KBr) ν C = O : 1674 et 1631 cm^{-1} .**Exemple 21 :**

30 Hydrate du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-8-Méthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 8\text{-MeO}$; $R_5 = 4\text{-F}$; $A = (CH_2)_3$).

A partir du 2,3-diméthoxybenzoate de méthyle et en utilisant le mode opératoire **20a** on prépare la 2-[α -hydroxy-2,3-diméthoxybenzylidène]tetrahydro-2H-pyran-2-one (Rdt : 35 %, F = 97°), dont l'hydrolyse selon **20b** fournit le 2-(5-bromovaleryl)-6-méthoxy phénol (Rdt : 81 %, F = 66°). Ce produit condensé sur la 4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine selon **1b** conduit au 2-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]pentanoyl]-6-méthoxyphénol (Rdt : 65 %, F = 110°C). Enfin la cyclisation de ce dérivé selon **1c** et **2** permet de préparer avec un rendement de 63 % le composé **21** de formule :

(21)

Formule brute : C₂₅H₂₇ClFNO₄ · H₂O

Masse moléculaire : 477,95

Cristaux blancs

Point de fusion 166°

RMN (DMSOd₆) δ : 1.8 - 2.3 (m, 6H) ; 2.35 - 2.55 (t, 2H) ; 2.8 - 3.2 (m, 4H) ; 3.25 - 3.85 (m, 5H) ; 3.94 (s, 3H) ; 7.1 - 7.5 (m, 4H) ; 7.5 - 7.65 (m, 1H) ; 8.82 (m, 2H) ; 8.4 (s, 1H) ; 10.2 - 10.5 (m, 1H).

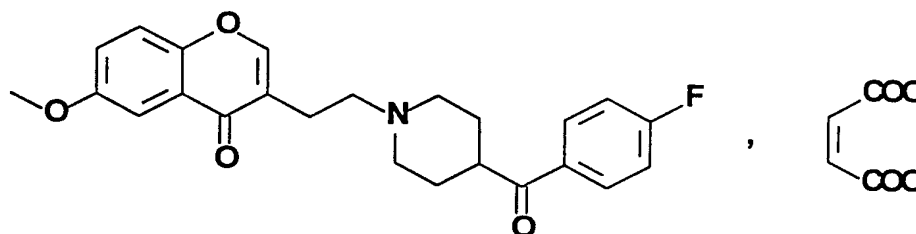
IR (KBr) ν C = O : 1672 et 1641 cm⁻¹.**Exemple 22 :**

Hydrogénomaléate de la 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]éthyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one. **I** (R₂ = R₃ = R₄ = R₆ = H ; R₁ = 6-MeO, R₅ = 4-F ; A = (CH₂)₂).

La réaction du chlorure de 4-chlorobutyryle sur le 1,4-diméthoxybenzène selon **1a** conduit avec un rendement de 83 % au 2-(4-chlorobutanoyl)-4-méthoxyphénol (F = 80 °). Ce dérivé condensé sur la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine selon **1b** donne le 2-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butanoyl]-4-méthoxyphénol (Rdt : 30 %). L'adaptation du mode opératoire **1c** à ce dérivé permet de préparer avec un rendement de 51 % le composé **22** de formule :

23

(22)

Formule brute : $C_{28}H_{28}FNO_8$

Masse moléculaire : 525,51

Paillettes beiges

Point de fusion : 171°C

RMN ($DMSO-d_6$) : 1.8 - 2.15 (m, 4H) ; 2.3 - 3.9 (m, 10H) ; 3.86 (s, 3H) ; 6.01 (s, 2H) ; 7.15 - 7.5 (m, 4H) ; 7.5 - 7.75 (d, 1H) ; 8 - 8.2 (m, 2H) ; 8.4 (s, 1H) ; 8.4 - 10 (m, 1H) ; 19.3 - 20.2 (m, 1H)

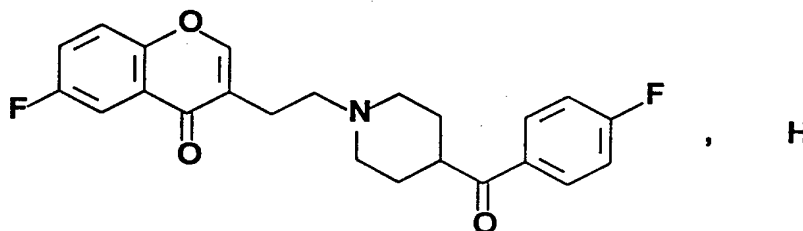
IR (KBr) ν C = O : 1684 et 1640 cm^{-1} .**Exemple 23 :**

Chlorhydrate de la 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]éthyl]-6-fluoro-4H-Benzo-

pyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = 6-F$; $R_6 = 4-F$; $A = (CH_2)_2$).

En appliquant le mode opératoire 1a au chlorure de 4-chlorobutanoyl et au 4-Fluoro anisole on prépare avec un rendement de 72 % le 2-(4-chlorobutanoyl)-4-Fluorophénol ($F = 66^\circ$). La N-alcoylation de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le composé précédent donne le 2-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butanoyl]-4-Fluorophénol (Rdt : 45%), qui est cyclisé selon 1c et 2 pour donner avec un rendement de 30 % le composé 23 de formule :

(23)

Formule brute : $C_{23}H_{22}ClF_2NO_3$

Masse moléculaire : 432,93

Cristaux beiges

Point de décomposition : 220°

RMN (DMSOd₆) δ : 1.7 - 2.2 (m, 4H) ; 2.88 (t, 2H) ; 2.7 - 4 (m, 7H) ; 7.3 - 7.55 (m, 2H) ; 2.65 - 8.45 (m, 3H) ; 8.05 - 8.2 (m, 2H) ; 8.46 (s, 1H) ; 9.9 (s large, 1H).

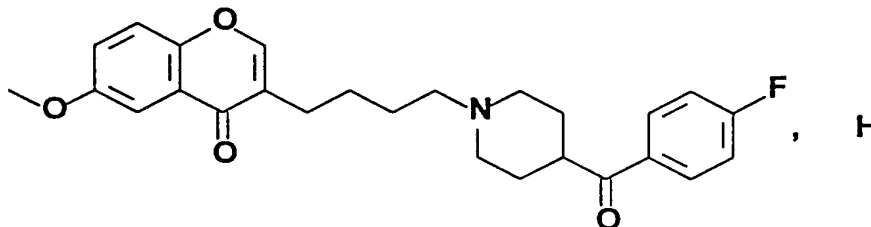
IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1635 cm⁻¹.

5 **Exemple 24 :**

Chlorhydrate de la 3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-6-méthoxy-4H- Benzo-
pyran-4-one. I (R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H ; R₃ = 6-MeO - R₆ = 4-F ; A = (CH₂)₄).

- 10 L'application du procédé 1a au chlorure de 6-Bromohexanoyl permet de préparer avec un rendement de 75 % le 2-(6-Bromohexanoyl)-4-méthoxyphénol (F < 50°). Ce composé condensé selon 1b fournit le 2-[6-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]-4-méthoxy phénol (Rdt : 60 % ; F = 96°). La cyclisation de ce dérivé d'après les procédés 1c et 2 donne avec
 15 un rendement de 82 % le **dérivé 24** de formule :

(24)



Formule brute : C₂₆H₂₉ClFNO₄

20 Masse moléculaire : 473,95

Cristaux blancs

Point de décomposition : 264°

25 RMN (CDCl₃) δ : 1.6 - 1.8 (m, 2H) ; 1.85 - 2.2 (m, 4H) ; 2.3 - 2.7 (m, 4H) ; 2.8 - 3.2 (m, 4H) ; 3.3 - 3.7 (m, 3H) ; 3.88 (s, 3H) ; 7 - 7.3 (m, 2H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.75 - 8.05 (m, 3H) ; 11.95 (s large, 1H)

IR (KBr) ν C = O : 1677 et 1634 cm⁻¹.

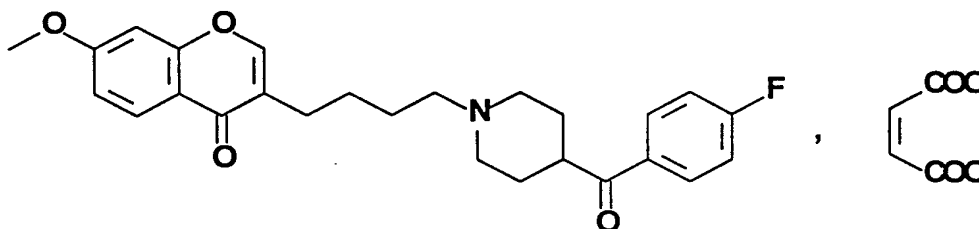
Exemple 25 :

30 **Hydrogénomaléate de la 3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-7-méthoxy-4H- Benzopyran-4-one. I** (R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H ; R₃ = 7-MeO ; R₆ = 4-F ; A = (CH₂)₄).

En utilisant le procédé 1a on prépare on prépare facilement le 2-(6-bromohexanoyl)-5-Méthoxyphénol (Rdt : 79 % , F = 40-2°) qui est condensé sur la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine pour donner le 2-[6-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]-5-Méthoxyphénol (Rdt : 75 % ; F = 97 - 98 %). Ce produit cyclisé selon 1c conduit au **composé 25** (Rdt : 46 %) de formule :

25

(25)



5

Formule brute : $C_{30}H_{32}FNO_8$

Masse moléculaire : 553,57

Poudre blanche

Point de fusion : 140°

10

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.6 - 1.95 (m, 4H) ; 2 - 2.6 (m, 6H) ; 2.7 - 3.3 (m, 4H) ; 3.3 - 3.8 (m, 3H) ; 3.9 (s, 3H) ; 6.27 (s, 2H) ; 6.82 (d, 1H) ; 6.96 (dd, 1H) ; 7.05 - 7.3 (m, 2H) ; 7.75 (s, 1H) ; 7.8 - 8.2 (m, 2H) ; 12 (s large, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1684 et 1645 cm^{-1} .**Exemple 26 :**

15 **Hydrogénomaléate de la 6-Fluoro-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H- Benzopyran-4-one. I** ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = 6-F$; $R_6 = 4-F$; $A = (CH_2)_4$).

20 **26a)** : Préparation du 2-[6-bromohexanoyl]-4-fluorophénol : Un mélange de 2,10 g (19 mmoles) de parafluorophénol et de 2,92 g (15 mmoles) d'acide 6-bromohexanoïque est chauffé à 30° puis traité par un courant gazeux de BF_3 et chauffé progressivement à 80° . La circulation du gaz est maintenue 2h à cette température puis on laisse revenir à 25° et on hydrolyse avec 20 ml d'eau et extrait au CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau salée, séchée sur sulfate, évaporée puis purifiée par

25 flash chromatographie en éluant avec un mélange hexane - acétate d'éthyle (90 - 10) (Rdt : 40 %).

RMN ($CDCl_3$) : 1.4 - 1.7 (m, 2H) ; 1.7 - 2.1 (m, 4H) ; 2.97 (t, 2H) ; 3.45 (t, 2H) ; 6.9 - 7.1 (m, 1H) ; 7.1 - 7.3 (m, 1H) ; 7.35 - 7.5 (m, 1H) ; 12.06 (s, 1H).

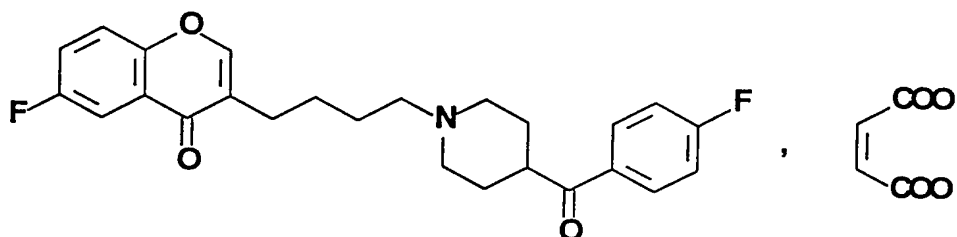
30 **26b)** : L'adaptation du procédé 1b au dérivé précédent 26a permet de préparer (Rdt : 61 %) le 4-fluoro-2-[6-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]phénol.

26c) : La cyclisation du dérivé 26b selon 1c donne le composé 26 (Rdt : 51 %) de formule :

35

26

(26)

Formule brute : $C_{29}H_{29}F_2NO_7$

Masse moléculaire : 541,53

Cristaux blancs

Point de fusion : 118°

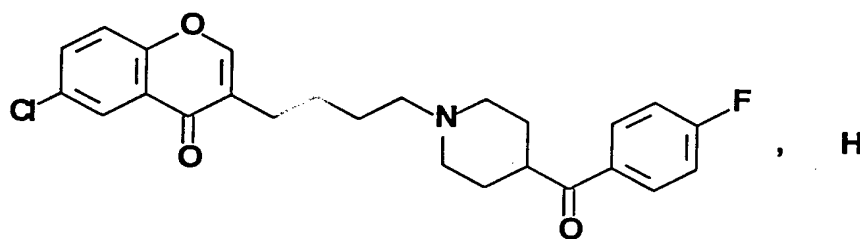
RMN ($CDCl_3$) δ : 1.6 - 1.95 (m, 2H), 2 - 2.6 (m, 6H) ; 2.7 - 3.3 (m, 4H) ; 3.3 - 3.9 (m, 2H) ; 6.27 (s, 2H) ; 7 - 7.6 (m, 4H) ; 7.7 - 8.1 (m, 4H) ; 11.5 - 12.7 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1684 et 1645 cm^{-1} .**Exemple 27 :**

Chlorhydrate de la 6-chloro-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzo- pyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = 6-Cl$; $R_6 = 4-F$; A = $(CH_2)_4$).

En adaptant le mode opératoire 1a au chlorure de 6-bromohexanoyl et au 4-chloroanisole, on prépare avec un rendement de 31 % le 2-(6-bromohexanoyl)-4-chlorophénol ($F = 58^\circ$) qui est condensé de la manière habituelle selon 1b pour donner (Rdt : 68 %) le 2-[6-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]-4-chlorophénol ($F = 130^\circ$). La cyclisation de ce dérivé d'après 1c et 2 permet de préparer le composé 27 (Rdt : 72 %) de formule :

(27)

Formule brute : $C_{25}H_{26}Cl_2FNO_3$

Masse moléculaire : 478.38

Paillettes blanches

Point de décomposition : 255° (Point de fusion base : 167°)

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.6 - 2.25 (m, 8H) ; 2.4 - 2.55 (t, 2H) ; 2.65 - 3.25 (m, 4H) ; 3.25 - 3.9 (m, 3H) ; 7.1 - 7.25 (m, 2H) ; 7.42

(dd, 1H) ; 7.6 (td, 1H) ; 7.87 - 8.05 (m, 3H) ; 8.16 (d, 1H) ; 12 - 12.3 (m, 1H).

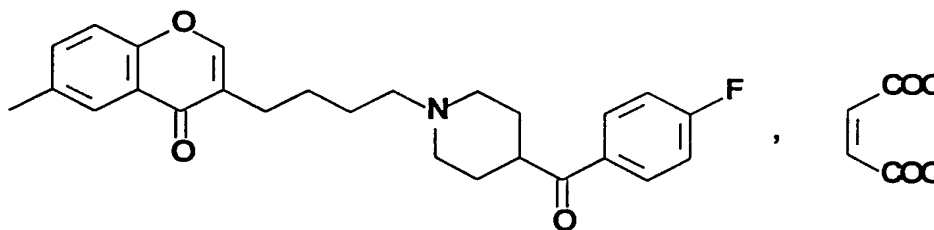
IR (KBr) ν C = O : 1676 et 1633 cm^{-1} .

Exemple 28 :

- 5 **Hydrogenomaléate de la 3-[4-[4-(4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino)butyl]-6-méthyl-4H-Benzopyran-4-one. I** ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$; $R_3 = 6\text{-Me}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_4$).

D'une manière similaire au procédé décrit dans 1a on prépare le 2-(6-bromohexanoyl)-4-méthylphénol (Rdt : 93 %, huile), puis en adaptant le
10 procédé 1b on obtient avec un rendement de 51 % le 2-[6-[4-(4-Fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]-4-méthylphénol ($F = 86 - 88^\circ$). Ce dernier produit est cyclisé selon 1c pour donner le composé 28 (Rdt : 46 %) de formule :

(28)



15

Formule brute : $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_7$

Masse moléculaire : 537,56

Poudre blanche

Point de fusion : 154°

20

RMN (CDCl_3) δ 1.6 - 2 (m, 4H) ; 2 - 2.6 (m, 6H) ; 2.45 (s, 3H) ; 2.7 - 3.9 (m, 7H) ; 6.26 (s, 2H) ; 7.05 - 7.25 (m, 2H) ; 7.25 - 7.4 (m, 1H) ; 7.47 (dd, 1H) ; 7.8 (s, 1H) ; 7.85 - 8.05 (m, 3H) ; 11,7 - 12.6 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1674 et 1639 cm^{-1} .

25

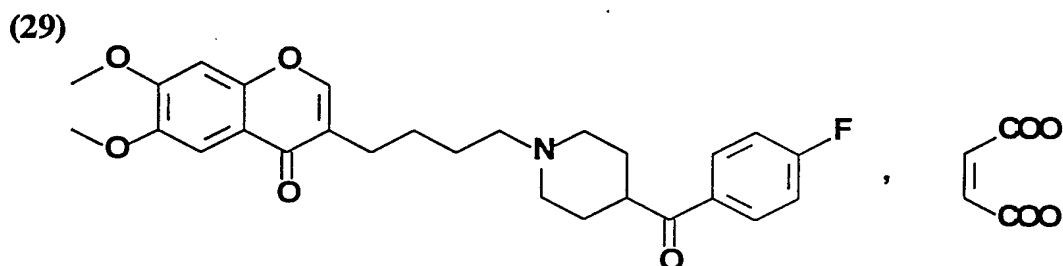
Exemple 29 :

Hydrogénomaléate de la 6,7-diméthoxy-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzopyranone. I ($R_1 = R_4 = R_5 = \text{H}$; $R_2 = 6\text{-MeO}$; $R_3 = 7\text{-MeO}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_4$).

En utilisant le procédé 1a on prépare de même le 4,5-diméthoxy-2-[6-bromohexanoyl] phénol (Rdt : 64 %, $F = 83^\circ$) qui est condensé selon 1b
30 pour donner le 4,5-diméthoxy-2-[6-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]phénol (Rdt : 79 %, $F = 84^\circ$). La cyclisation selon 1c conduit (Rdt : 40%) au produit 29 de formule :

35

28

Formule brute : $C_{31}H_{34}FNO_9$

Masse moléculaire : 592,59

Poudre blanche

Point de fusion : 99 - 100°

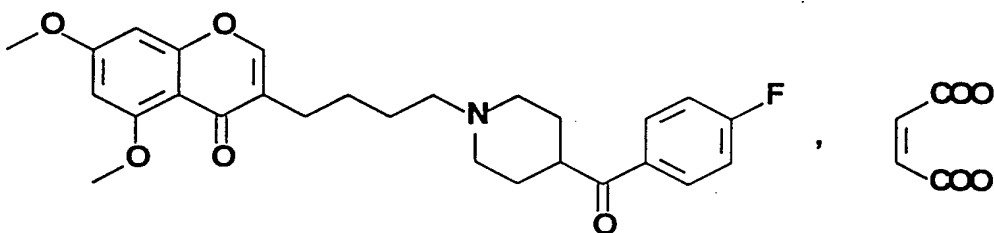
RMN ($CDCl_3$) δ : 1.5 - 1.95 (m, 4H) ; 2 - 2.6 (m, 6H) ; 2.7 - 3.3 (m, 4H) ; 3.3 - 3.9 (m, 3H) ; 3.97 (s, 3H) ; 3.98 (s, 3H) ; 6.28 (s, 2H) ; 7.17 (t, 2H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 7.85 - 8.05 (m, 2H) ; 11.6 - 12.3 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1630 cm^{-1} .**Exemple 30 :**

Hydrogénomaléate de la 5,7-diméthoxy-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H- Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = 5-MeO$; $R_3 = 7-MeO$; $R_6 = 4-F$; A = $(CH_2)_4$).

L'adaptation du mode opératoire 1a au 1,3,5-triméthoxybenzène fournit le 2-[6-bromo- hexanoyl]-3,5-diméthoxyphénol (Rdt : 39 %) qui permet de préparer selon 1b le : 3,5-diméthoxy-2-[6-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]hexanoyl]phénol (Rdt : 39 % , F = 101°). La cyclisation selon 1c donne le composé 30 (Rdt : 59 %) de formule :

(30)

Formule brute : $C_{31}H_{34}FNO_9$

Masse moléculaire : 592,59

Poudre beige

Point de fusion : 139 - 140°C

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.5 - 1.95 (m, 4H) ; 2 - 2.7 (m, 6H) ; 2.8 - 3.3 (m, 4H) ; 3.3- 4.1 (m, 3H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.91 (s, 3H) ; 6.25 (s,

2H) ; 6.33 (d, 1H) ; 6.40 (d, 1H) ; 7.05 - 7.3 (m, 2H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.8 - 8.15 (m, 2H) ; 11.5 - 12.5 (m, 2H).

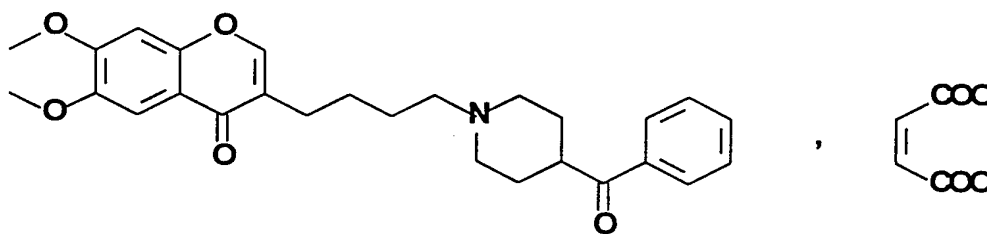
IR (KBr) ν C = O : 1684 et 1649 cm^{-1} .

Exemple 31 :

- 5 **Hydrogénomaléate de la 6,7-diméthoxy-3-[4-(4-benzoylpipéridino)butyl]-4H-Benzo-pyran-4-one. I** ($R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$; $R_2 = 6\text{-MeO}$; $R_3 = 7\text{-MeO}$; $A = (\text{CH}_2)_4$).

En partant de la matière première déjà préparé dans l'exemple 29 on obtient de même selon 1b le 4,5-diméthoxy-2-[6-(4-benzoylpipéridino)hexanoyl]phénol (Rdt : 61 % , F = 200°C) dont la cyclisation selon 1c donne le composé 31 (Rdt : 38 %) de formule :

(31)



15

Formule brute : $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_9$

Masse moléculaire : 565,60

Poudre beige

Point de fusion : 137°

20

RMN (CDCl_3) δ 1.5 - 1.95 (m, 4H) ; 2 - 2.4 (m, 4H) ; 2.48 (t, 2H) ; 2.8 - 3.8 (m, 7H) ; 3.95 (s, 3H) ; 3.97 (s, 3H) ; 6.25 (s, 2H) ; 6.84 (s, 1H) ; 7.3 - 7.65 (m, 4H) ; 7.75 (s, 1H) ; 7.8 - 8.1 (m, 2H) ; 10.8 - 12 (m, 2H).

IR (KBr) ν C = O : 1672 et 1639 cm^{-1} .

25 **Exemple 32 :**

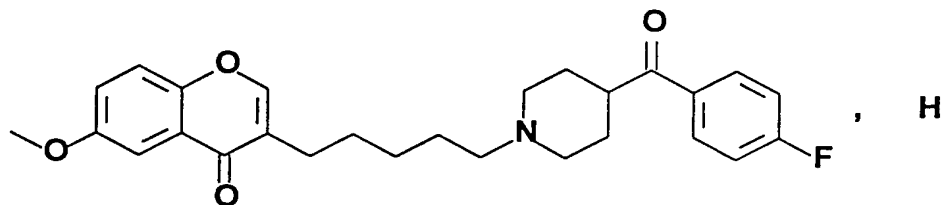
Chlorhydrate de la 3-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]pentyl]-6-méthoxy-4H-Benzo-pyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$; $R_3 = 6\text{-MeO}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_5$).

Par condensation du chlorure de 7-Bromoheptanoyl sur le 1,4-diméthoxybenzène selon 1a on prépare avec un rendement de 72 % le 2-[7-Bromoheptanoyl]-4-Méthoxy-phénol qui par réaction sur la 4-[4-fluorobenzoyl]pipéridine donne selon 1b le 2-[7-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]heptanoyl]-4-Méthoxyphénol (Rdt : 94 %). Ce composé cyclisé selon 1c et 2 permet de préparer le dérivé 32 (Rdt : 53 %) de formule :

35

30

(32)

Formule brute : $C_{27}H_{31}ClFNO_4$

Masse moléculaire : 487,99

Cristaux beiges

Point de fusion : 176 - 177°

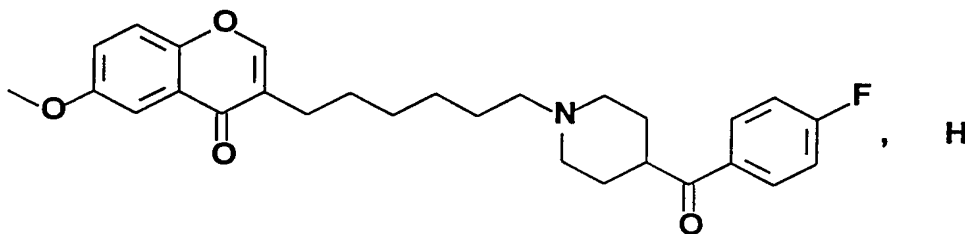
RMN ($CDCl_3$) δ : 1.25 - 1.5 (m, 2H) ; 1.5 - 1.75 (m, 2H) ; 1.8 - 2.2 (m, 4H) ; 2.25 - 2.55 (t, 2H) ; 2.55 - 2.82 (m, 2H) ; 2.83 - 3.2 (m, 4H) ; 3.3 - 4 (m, 3H) ; 3.82 (s, 3H) ; 7 - 7.18 (m, 2H) ; 7.2 (d, 1H) ; 7.29 (s, 1H) ; 7.48 (t, 1H) ; 7.78 (d, 1H) ; 7.84 - 8.05 (m, 2H) ; 12 (s, large, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1645 cm^{-1} .**Exemple 33 :**

- 15 Chlorhydrate de la 3-[6-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]hexyl]-6-Méthoxy-4H-Benzo- pyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = 6-MeO$; $R_6 = 4-F$; A = $(CH_2)_6$).

En opérant comme dans l'exemple 1 on prépare successivement le : 2-(8-Bromooctanoyl)-4-méthoxyphénol (Rdt : 72 %) et le 2-[8-[4-(4-Fluorobenzoyl)pipéridino]octanoyl]-4-méthoxyphénol (Rdt : 76 %) qui par cyclisation selon 1c et 2 donne avec un rendement de 72 % le composé 33 de formule :

(33)

Formule Brute : $C_{28}H_{33}ClFNO_4$

Masse moléculaire : 502,01

Cristaux blanc cassé

Point de fusion : 178 - 180°

RMN (CDCl₃) δ : 1.2 - 1.7 (m, 6H) ; 1.75 - 2.25 (m, 4H) ; 2.43 (t, 2H) ; 2.52 - 3.25 (m, 6H) ; 3.3 - 4 (m, 3H) ; 3.87 (s, 3H) ; 7.05 - 7.3 (m, 3H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.76 (s, 1H) ; 7.7 - 8.1 (m, 2H) ; 11.9 - 12.4 (m, 1H).

5 IR (KBr) ν C = O : 1674 et 1645 cm⁻¹.

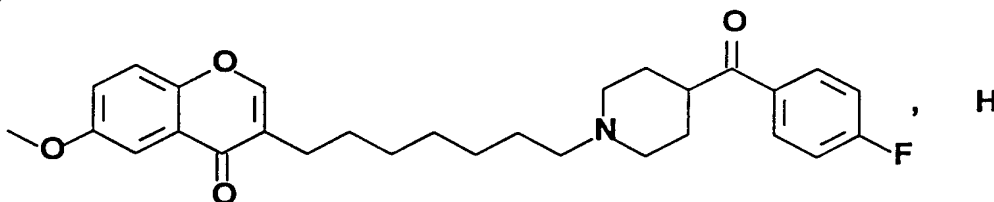
Exemple 34 :

Chlorhydrate de la 3-[7-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]heptyl]-6-méthoxy-4H-Benzo-pyran-4-one. I (R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H ; R₃ = 6-MeO ; R₆ = 4-F ; A = (CH₂)₇).

10 En opérant de même que dans l'exemple 1 on prépare successivement : le 2-(9-Bromononanoyl)-4-méthoxyphénol (Rdt : 43 % , F = 66°) et le 2-[9-[4-[4-fluorobenzoyl] pipéridino]nonanoyl]-4-Méthoxyphénol (Rdt : 100 %) qui est cyclisé selon 1c et 2 pour donner le composé 34 (Rdt : 55 %) de formule:

15

(34)



Formule brute : C₂₉H₃₅ClFNO₄

20 Masse moléculaire : 516,03

Poudre blanche

Point de fusion : 181°C

25 RMN (CDCl₃) δ 1.15 - 1.45 (m, 6H) ; 1.5 - 1.7 (m, 2H) ; 1.75 - 1.95 (m, 2H) ; 1.95 - 2.2 (m, 2H) ; 2.44 (t, 2H) ; 2.6 - 3.25 (m, 6H) ; 3.3 - 4 (m, 3H) ; 3.87 (s, 2H) ; 7 - 7.28 (m, 3H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.74 (s, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1680 et 1645 cm⁻¹.

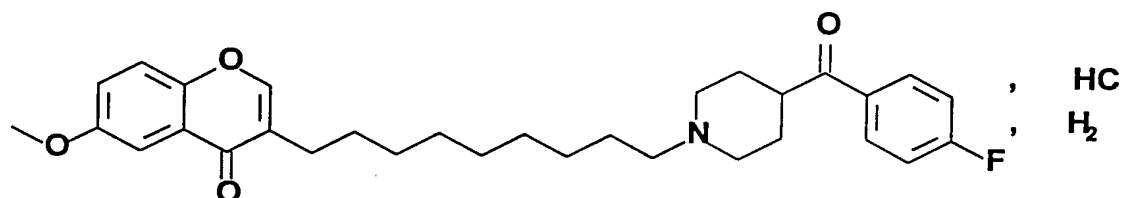
Exemple 35 :

30 Hydrate du chlorhydrate de la 3-[9-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]nonyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I (R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H ; R₃ = 6-MeO ; R₆ = 4-F ; A = (CH₂)₉).

35 En opérant de la même façon que dans l'exemple 1 on prépare successivement le 2-(11-Bromoundécanyol)-4-méthoxyphénol (Rdt : 48 %) et le 2-[11-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]undécanyol]-4-méthoxyphénol (Rdt : 100 %). Ce produit condensé selon 1c et 2 permet de préparer le composé 35 (Rdt : 59 %) de formule :

32

(35)

Formule brute : $C_{31}H_{39}ClFNO_4, H_2O$

Masse moléculaire : 562,10

Cristaux blancs

Point de fusion : 136°

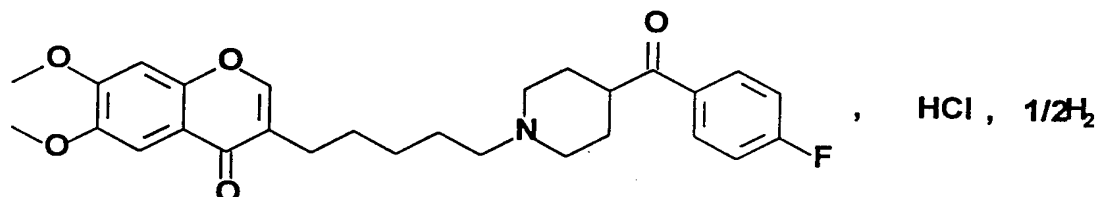
RMN ($CDCl_3$) δ : 1.3 - 1.45 (m, 10H) ; 1.45 - 1.7 (m, 2H) ; 1.75 - 2 (m, 4H) ; 2.05 - 2.25 (m, 2H) ; 2.3 - 3.3 (m, 8H) ; 3.3 - 3.9 (m, 3H) ; 3.88 (s, 3H) ; 7.07 - 7.3 (m, 3H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.57 (d, 1H) ; 7.76 (d, 1H) ; 7.85 - 8.04 (m, 2H) ; 11.7 - 12.4 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1682 et 1640 cm^{-1} .**Exemple 36 :**

Hémihydrate du chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[5-[4-[4-fluorobenzoyl] pipéridino] pentyl]-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = 6\text{-MeO}$; $R_3 = 7\text{-MeO}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (CH_2)_5$).

En opérant de même que dans l'exemple 1 on prépare successivement : le 2-(7-Bromoheptanoyl)-4,5-diméthoxyphénol (Rdt : 53 %, $F = 90^\circ$) et le 2-[7-[4-[4-Fluoro- benzoyl]pipéridino]heptanoyl]-4,5-diméthoxyphénol (Rdt : 89 % ; $F = 93^\circ$) qui est cyclisé selon 1c et 2 pour donner le composé 36 (Rdt : 65 %) de formule :

(36)

Formule brute : $C_{28}H_{33}ClFNO_5, 1/2H_2O$

Masse moléculaire : 527,02

Poudre blanche

Point de fusion : 104°

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.3 - 1.53 (m, 2H) ; 1.53 - 1.8 (m, 2H) ; 1.8 - 2.25 (m, 5H) ; 2.46 (t, 2H) ; 2.52 - 3.25 (m, 6H) ; 3.3 - 4 (m, 3H) ; 3.96 (s, 3H) ; 3.97 (s, 3H) ; 6.83 (s, 1H) ; 7.02 - 7.27 (m,

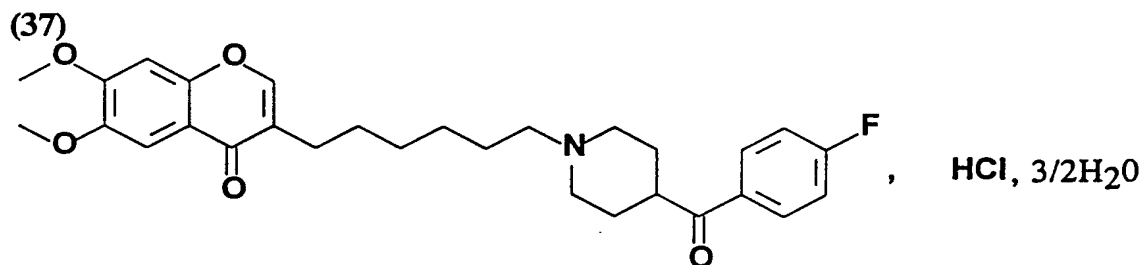
2H) ; 7.51 (s, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 7.75 - 8.3 (m, 2H) ; 11,7 - 12.3 (m, 1H).

IR (KBr) ν : 1680 et 1638 cm^{-1} .

Exemple 37 :

- 5 **Sesquihydrate du chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[6-[4-[4-fluorobenzoyl] pipéridino]hexyl]-4H-Benzopyran-4-one. I** ($R_1 = R_4 = R_5 = \text{H}$; $R_2 = 6\text{-MeO}$; $R_3 = 7\text{-MeO}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_6$).

L'adaptation du procédé décrit dans l'exemple 1 permet de préparer successivement le : 2--(8-Bromooctanoyl)-4,5-diméthoxyphénol (Rdt : 70 %, F = 94°) puis le 2-[8-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]octanoyl]-4,5-diméthoxyphénol (Rdt : 73 %, F = 105°) qui est cyclisé selon 1c et 2 pour donner avec un rendement de 66 % le composé 37 de formule :



15

Formule brute : $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClFNO}_5, 3/2\text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 559,03

Poudre blanche

Point de fusion : 189°

20

RMN (CDCl_3) δ : 1.2 - 1.7 (m, 6H) ; 1.7 - 2.2 (m, 7H) ; 2.42 (t, 2H) ; 2.46 - 3.2 (m, 6H) ; 3.3 - 4.05 (m, 3H) ; 3.95 (s, 3H) ; 3.96 (s, 3H) ; 6.82 (s, 1H) ; 7 - 7.3 (m, 2H) ; 7.51 (s, 1H) ; 7.71 (s, 1H) ; 7.3 - 8.05 (m, 2H) ; 11.8 - 12.3 (m, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1672 et 1644 cm^{-1} .

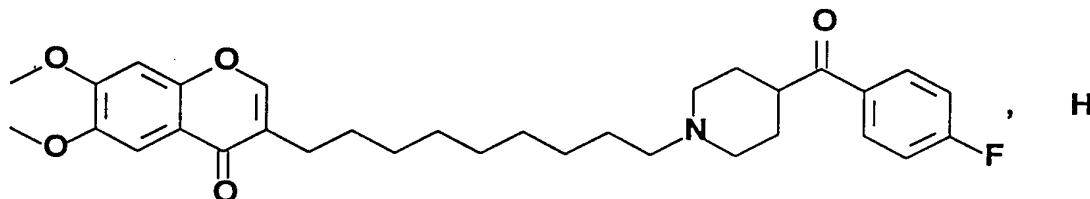
25 **Exemple 38 :**

Chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[9-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]nonyl]-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = R_5 = \text{H}$; $R_2 = 6\text{-MeO}$; $R_3 = 7\text{-MeO}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_9$).

L'application du procédé décrit dans l'exemple 1 donne successivement le 2-(11-bromo-undecanoyl)-4,5-diméthoxyphénol (Rdt : 81 %, F = 89°) et le 2-[11-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]undécanoyl]-4,5-diméthoxyphénol (Rdt: 88 %) dont la cyclisation selon les procédés 1c et 2 donne avec un rendement de 31 % le composé 38 de formule :

35

(38)



5 Formule brute : $C_{32}H_{41}ClFNO_5$

Masse moléculaire : 574,11

Poudre blanche

Point de fusion : 182 - 184°

10 RMN ($CDCl_3$) δ : 1.1 - 1.65 (m, 14H) ; 2.3 - 2.2 (m, 4H) ; 2.39 (t, 2H) ; 2.6 - 3.25 (m, 4H) ; 3.25 - 4.1 (m, 3H) ; 3.92 (s, 3H) ; 3.93 (s, 3H) ; 6.79 (s, 1H) ; 7 - 7.3 (m, 2H) ; 7.49 (s, 1H) ; 7.67 (s, 1H) ; 7.8 - 8.1 (m, 2H) ; 12.1 (s large, 1H).

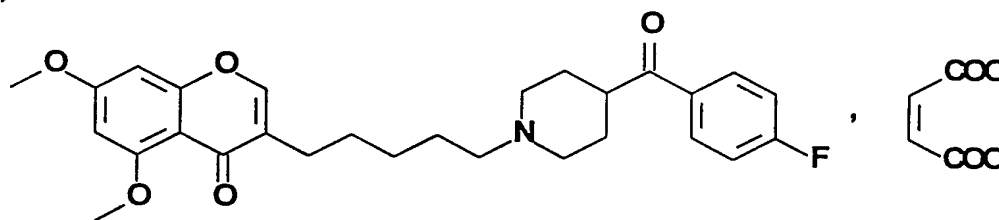
IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1643 cm^{-1} .

Exemple 39 :

15 **Hydrogénomaléate de la 5,7-diméthoxy-3-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]pentyl]-4H-Benzopyran-4-one. I** ($R_1 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = 5-MeO$; $R_3 = 7-MeO$; $R_6 = 4-F$; $A = (CH_2)_5$).

20 En opérant de la même façon que dans l'exemple 1 on prépare successivement le 2-[7-bromoheptanoyl]-3,5-diméthoxyphénol (Rdt : 40 %) puis le 2-[7-[4-[4-fluorobenzoyl] pipéridino]heptanoyl]-3,5-diméthoxyphénol (Rdt : 73 %) qui est cyclisé selon 1c et 2 en composé 39 (Rdt : 58 %) de formule :

(39)



25

Formule brute : $C_{32}H_{36}FNO_5$

Masse moléculaire : 597,62

Cristaux blancs

30 Point de fusion : 118°

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.2 - 1.95 (m, 6H) ; 1.95 - 2.6 (m, 4H) ; 2.35 (t, 2H) ; 2.75 - 3.25 (m, 4H) ; 3.3 - 4.05 (m, 3H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.91

(s, 3H) ; 6.25 (s, 2H) ; 6.30 (d, 1H) ; 6.37 (d, 1H) ; 7 - 7.25 (m, 2H) ; 7.54 (s, 1H) ; 7.85 - 8.05 (m, 2H) ; 11.8 - 12.7 (m, 2H).

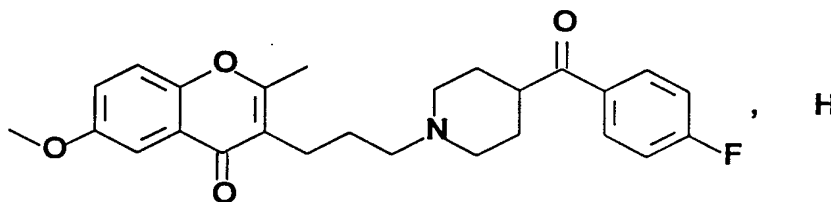
IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1655 cm^{-1} .

Exemple 40 :

- 5 **Chlorhydrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-méthoxy-2-méthyl-4H-Benzopyran-4-one. I** ($R_1 = R_2 = R_5 = \text{H}$; $R_3 = 6\text{-MeO}$; $R_4 = \text{Me}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_3$).

- Un mélange formé de 1 g (2,42 mmoles) de 2-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino] pentanoyl]-4-méthoxyphénol (préparé selon l'exemple 1) ; de 1,25 g (12.1 mmoles) d'anhydride acétique et de 370 mg (4,5 mmoles) d'acétate de sodium anhydre est agité à 170° sous courant d'azote pendant 10 h. Après retour à température ordinaire, le mélange réactionnel est versé dans 50 ml de NaHCO_3 à 5 % et extrait au chlorure de méthylène, lavé à l'eau, à l'eau salée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie flash en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 - MeOH 95/5. L'huile résiduelle obtenue est chlorhydratée de la manière habituelle (cf. exemple 2) pour donner 350 mg (Rdt : 30 %) de composé 40 de formule :

20 (40)



Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClFN}_4\text{O}_4$

Masse moléculaire : 473,95

25 Poudre blanche

Point de fusion : 204°

RMN (CDCl_3) δ : 2 - 2.35 (m, 4H) ; 2.49 (s, 3H) ; 2.55 - 3.25 (m, 8H) ; 3.25 - 3.95 (m, 3H) ; 3.88 (s, 3H) ; 7.05 - 7.1 (m, 3H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.48 (d, 1H) ; 7.48 - 8.04 (m, 2H) ; 11.7 - 12.4 (m, 1H).

30 IR (KBr) ν C = O : 1678 et 1633 cm^{-1} .

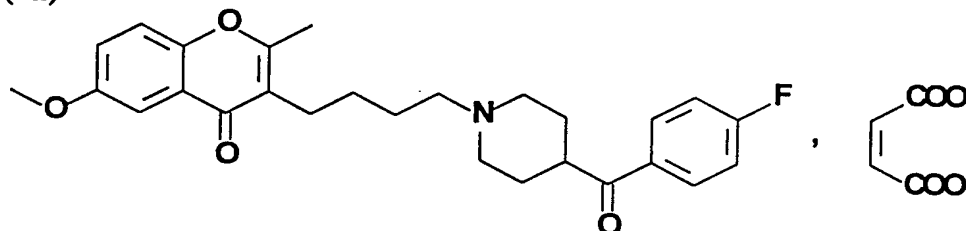
Exemple 41 :

Hydrogénomaléate de la 3-[4-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]butyl]-6-méthoxy-2-Méthyl-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_5 = \text{H}$; $R_3 = 6\text{-MeO}$; $R_4 = \text{Me}$; $R_6 = 4\text{-F}$; $A = (\text{CH}_2)_4$).

- 35 En partant du 2-[6-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]hexanoyl]-4-méthoxyphénol (préparé dans l'exemple 24) et en opérant selon le procédé

décrit dans l'exemple 40, on prépare avec un rendement de 38 % le composé 41 de formule :

(41)



5

Formule brute : $C_{31}H_{34}FN_08$

Masse moléculaire : 567,59

Poudre blanche

Point de fusion : 192 - 194°

10

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.5 - 1.95 (m, 4H) ; 2 - 2.7 (m, 4H) ; 2.43 (s, 3H) ; 2.59 (t, 2H) ; 2.75 - 3.3 (m, 4H) ; 3.35 - 4 (m, 3H) ; 3.89 (s, 3H) ; 6.25 (s, 2H) ; 7.1 - 7.3 (m, 3H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.51 (d, 1H) ; 7.85 - 8.1 (m, 2H) ; 11.7 - 12.2 (m, 2H).

IR (KBr) ν C = O : 1682 et 1631 cm^{-1} .

15

Exemple 42 :

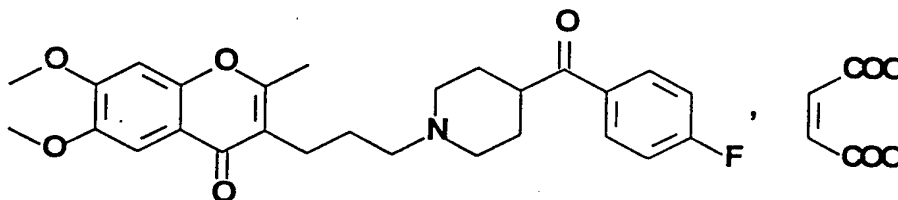
Hydrogéné maléate de la 6,7-diméthoxy-3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-2-Méthyl-4H-Benzopyran-4-one. I

($R_1 = R_3 = R_5 = H$; $R_2 = 6-MeO$; $R_4 = Me$; $R_6 = 4-F$).

En partant du 2-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]pentanoyl]-4,5-diméthoxyphénol (prépa- ré dans l'exemple 6) et en opérant selon l'exemple 40 on prépare avec un rendement de 45 % le composé 42 de formule :

20

(42)



25

Formule brute : $C_{31}H_{34}FNO_5$

Masse moléculaire : 583,59

Cristaux blancs

Point de fusion : 157 - 158°

30

RMN ($CDCl_3$) δ : 1.8 - 2.7 (m, 8H) ; 2.41 (s, 3H) ; 2.7 - 3.85 (m, 7H) ; 3.97 (s, 3H) ; 3.98 (s, 3H) ; 6.27 (s, 2H) ; 6.85 (s, 1H) ; 7.1 - 7.3 (m, 2H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.85 - 8.08 (m, 2H) ; 11.8 - 12.3 (m, 2H).

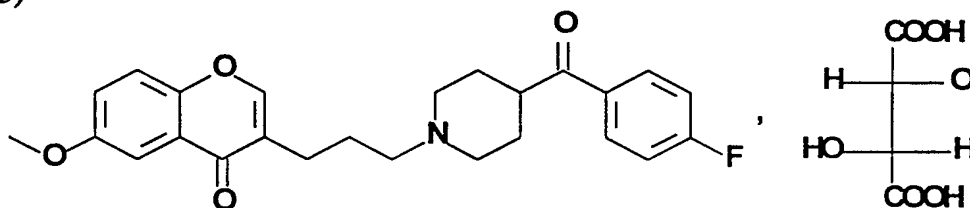
IR (KBr) ν C = O : 1684 - 1640 cm^{-1} .

Exemple 43 :

L-hydrogénotartrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 6-MeO$; $R_5 = 4-F$).

- 5 En opérant comme dans l'exemple 2 et en remplaçant l'acide maléique par l'acide tartrique on prépare avec un rendement de 91 % le composé de formule :

(43)



Formule brute : $C_{29}H_{32}FN_2O_{10}$

Masse moléculaire : 573,56

Point de fusion : 169°

- 15 **RMN** ($DMSO-d_6$) δ : 1.5 - 2 (m, 6H) ; 2.3 - 2.9 (m, 6H) ; 3.1 - 3.3 (m, 2H) ; 3.35 - 3.7 (m, 1H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.15 (s, 2H) ; 7.25 - 7.5 (m, 4H) ; 7.62 (d, 1H) ; 8 - 8.2 (m, 2H) ; 8.28 (s, 1H) ; 6.5 - 10 (m large, 4H).

IR (KBr) ν C = O : 1670 et 1637 cm^{-1} .

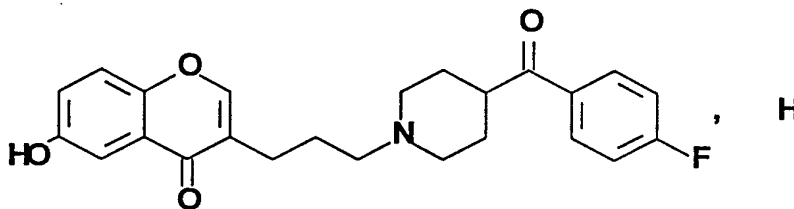
Exemple 44 :

- 20 **Chlorhydrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-hydroxy-4H-Benzo-pyran-4-one. I** ($R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = H$; $R_3 = 6-OH$; $R_5 = 4-F$).

- 25 Un mélange de 1 g (2,4 mmoles) de 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidinyl]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one dans 2,5 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48 % et 2,5 ml d'acide acétique est porté à reflux pendant 7 h en rajoutant 0,5 ml d'HBr à 48 % après 4 h. Après retour à 25° le mélange réactionnel est dilué avec de la glace, basifié avec du carbonate de sodium jusqu'à fin du dégagement gazeux et extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau salée puis
- 30 séché sur sulfate et évaporé à siccité. L'huile résiduelle est recristallisée d'un mélange alcool-eau 90-10. Les cristaux formés sont récupérés, repris dans l'éthanol et chlorhydratés avec une solution ~ 2N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. On récupère 900 mg (Rdt : 84 %) de composé 44 de formule :

38

(44)

Formule brute : $C_{24}H_{25}ClFN_4O_4$

Masse moléculaire : 445,90

Cristaux blancs

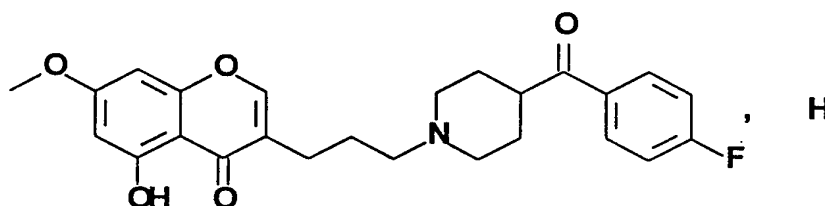
Point de fusion : 235°

RMN (DMSO d_6) 1.6 - 2.25 (m, 6H) ; 2.25 - 2.6 (m, 2H) ; 2.7 - 3.2 (m, 4H) ; 3.2 - 3.8 (m, 3H) ; 7.2 (dd, 1H) ; 7.25 - 7.55 (m, 4H) ; 7.95 - 8.15 (m, 2H) ; 8.25 (s, 1H) ; 10.02 (s, 1H) ; 10.25 (s large, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1674 et 1641 cm^{-1} .**Exemple 45 :**

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-5-hydroxy-7-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_4 = R_6 = H$; $R_2 = 5-OH$; $R_3 = 7-MeO$; $R_5 = 4-F$; $A = (CH_2)_3$).

En partant de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-5,7-diméthoxy-4H-Benzo-pyran-4-one préparée dans l'exemple 5 et en opérant comme dans l'exemple 44 mais en ne portant au reflux que pendant 1 heure on prépare avec un rendement de 45 % le composé 45 de formule :

Formule brute : $C_{25}H_{26}FNO_5 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 475,93

Paillettes blanches

Point de fusion : $243 - 244^{\circ}$

RMN (DMSO d_6) δ : 1.75 - 2.2 (m, 6H) ; 2.45 (t, 2H) ; 2.8 - 3.25 (m, 4H) ; 3.4 - 4 (m, 3H) ; 3.86 (s, 3H) ; 6.41 (d, 1H) ; 6.65 (d, 1H) ; 7.25 - 7.55 (m, 2H) ; 7.90 - 8.25 (m, 2H) ; 8.33 (s, 1H) ; 10.29 (s large, 1H) ; 12.8 (s, 1H).

IR (KBr) ν C = O : 1674 et 1624 cm^{-1} .

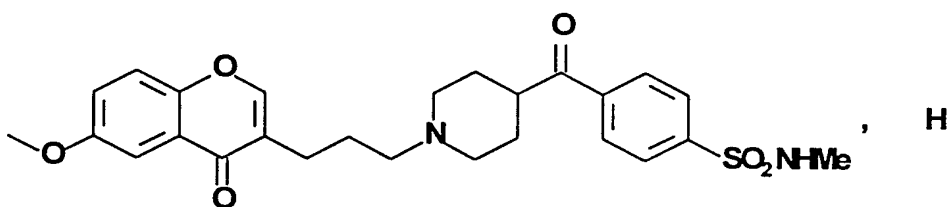
Exemple 46 :

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-méthanesulfonamidobenzoyl)pipéridino]propyl]-6-méthoxy-4H-

Benzopyran-4-one. I ($R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$; $R_3 = 6-MeO$; $R_6 = 4-MeSO_2NH$; $A = (CH_2)_3$).

La condensation de la 5-bromo-2'-hydroxy-5'-méthoxy valérophénone préparée dans l'exemple 1a sur la 4-(4-méthanesulfonamido benzoyl)pipéridine selon le procédé 1b donne avec un rendement de 48 % le 2-[5-[4-(4-méthanesulfonamidobenzoyl)pipéridino] pentanoyl]-4-méthoxyphénol (poudre jaune pâle $F = 72^\circ$ lent). La cyclisation de ce composé par le DMF-DMA selon 1c et 2 donne avec un rendement de 85 % le composé 46 de formule :

(46)



Formule brute : $C_{26}H_{31}ClN_2O_6S$

Masse moléculaire : 534,98

Cristaux blanc cassé :

Point de fusion : $212 - 214^\circ$

RMN (DMSO-d₆) δ : 1.75 - 2.2 (m, 6H) ; 2.48 (t, 2H) ; 2.6 - 4 (m, 7H) ; 3.13 (s, 3H) ; 3.87 (s, 3H) ; 7.32 (d, 2H) ; 7.36 - 7.5 (m, 2H) ; 7.99 (d, 2H) ; 8.35 (s, 1H) ; 10.39 (s large, 2H).

IR (KBr) ν C = O : 1670 et 1630 ; SO_2N : 1333 et 1153 cm^{-1} .

EXPERIMENTATIONS BIOLOGIQUES :

Les composés de la présente invention de formule I et leurs sels d'acides thérapeutiquement acceptables présentent d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques.

Ces composés sont fortement antiagrégants notamment vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire induite par l'association ADP + 5HT sur du plasma de rat riche en plaquettes.

Les composés de la présente invention sont aussi actifs au niveau du cardiomyocyte en inhibant la contracture diastolique induite par la vératrine au niveau de l'oreillette gauche isolée de rat.

Ces composés sont aussi actifs *in vivo* lors de l'ischémie-reperfusion chez le lapin anesthésié : ils inhibent les perturbations électriques de l'ECG provoquées par l'ischémie et la reperfusion sans effet hemodynamique notable. Ils inhibent enfin les réponses pressives induites par la 5HT chez le

5 rat amyélé.

De tels composés sont utiles à titre préventif ou curatif dans le traitement des coronaropathies, de l'ischémie cardiaque et cérébrale sous toutes leurs formes et dans le traitement de l'athérosclérose.

1°) Etude Pharmacologique

10 Les expérimentations auxquelles ont été soumises les molécules chimiques objet de la présente invention ont permis de mettre en évidence une intéressante activité sur le système cardiovasculaire à la fois sur des tests "in vitro" et "in vivo".

a) Action "in vitro" :

15 * La liaison aux récepteurs 5HT₂ sur le cortex de rat a été réalisé selon la méthode de Leysen et coll. (Mol. Pharmacol. (1982) 21 p 301-14). Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant, à titre d'exemples non limitatif :

Composé Exemple n°	1	5	6	10	19	20	22	24	25	26
pKi/5HT ₂	7.7	7.6	7.7	7.5	7.6	7.8	8.1	7.4	7.7	7.4

20

Composé Exemple n°	29	30	32	33	36	37	39	Kétansérine
pKi/5HT ₂	7.8	7.7	7.8	8.3	8.1	8.6	7.6	8.4

25 * L'inhibition de la potentialisation par la 5HT de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP sur du plasma de rat riche en plaquettes a été réalisée selon la méthode de Born (Nature (1962) 194, 927-9). Les résultats sont donnés dans le tableau suivant où les CI₅₀ sont exprimées en micromoles pour certains composés à titre d'exemples non limitatif :

Composé Exemple n°	1	5	6	10	19	20	22	24	29
CI ₅₀ µmole	0.21	0.13	0.45	0.2	0.4	0.2	0.2	0.3	0.05

Composé Exemple n°	32	33	36	37	39	R 56865	Kétansérine
CI ₅₀ μ mole	0.5	0.1	0.01	0.07	0.05	> 10	0.14

- 5 * L'inhibition de la **contracture à la vératrine** au niveau de l'oreillette gauche isolée de rat a été réalisée selon la technique de **Le Grand et coll.** (Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1993) 348, 184-90). Les résultats sont portés dans le tableau suivant où les CI₅₀ sont exprimées en micromoles pour certains composés à titre d'exemple non limitatif :

Composé Exemple n°	1	5	6	24	26	28	29	30	31	32
CI ₅₀ μ mole	1.25	0.13	0.3	0.3	0.3	0.7	0.5	0.2	0.15	0.14

Composé Exemple n°	33	36	37	39	40	R 56865	Kétansérine
CI ₅₀ μ mole	0.6	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	9.6

- 10 Les composés ne sont pas inotropes négatifs à la concentration de 10 μ M.
- b) Activité "**in vivo**" :
- Les composés de la présente invention sont aussi actifs par voie veineuse et orale dans les tests suivants à titre d'exemple non limitatif :
- 15 * L'**ischémie reperfusion chez le lapin anesthésié** a été étudiée selon la méthode de **Verscheure et coll.** (Fundam. Clin. Pharmacol. (1993) 7, 385). Les résultats et la dose administrée sont donnés dans le tableau suivant pour certains composés à titre d'exemple non limitatif :

20

25

Produit Exemple n°	Dose mg/kg i.v.	% Inhibition Segment ST	Nombre arythmies sous reperfusion	% variation fréquence cardiaque	% variation pression artérielle
1	0.16	92	0/5	2	- 6
5	0.16	51	1/5	- 10	- 10
6	0.16	100	0/5	- 15	- 7
19	0.16	47	1/5	0	- 4
32	0.16	71	2/5	0	- 10
36	0.16	50	2/5	0	- 6
40	0.16	78	2/5	0	1
Atenolol	0.16	84	3/3	- 10	- 10
Diltiazem	0.16	61	0/6	- 5	- 27

- 5 * Les composés **inhibent aussi la réponse pressive à la 5HT** à 100 $\mu\text{g/kg}$ iv chez le rat amyélé selon la technique de **Korstanje et coll.** (J. Pharm. Pharmacol. (1986) **38**, 374-9) et sont actifs par voie orale ou intraveineuse. Les résultats et la dose administrée sont donnés dans le tableau suivant à titre d'exemple non limitatif :

Produit Exemple n°	1	1	22	22	24	25	28	29	29
Dose i.v. mg/kg	2,5		2,5		2,5	2,5	2,5	2,5	
Dose p.o. mg/kg		40		40					40
% inhibition de l'élévation de pression artérielle par la 5HT	85	~ 40	120	> 50	75	120	95	125	> 50

2°) Applications thérapeutiques :

Les composés de la présente invention et leurs sels thérapeutiquement acceptables sont utiles comme médicaments.

Ces composés sont plus particulièrement adaptés en cardiologie au traitement prophylactique des maladies cardiovasculaires comme :

- * l'ischémie du myocarde et les coronaropathies et plus particulièrement dans les crises d'angor stable chronique
d'angor instable et de Prinzmetal
l'ischémie silencieuse, et dans la prévention des réocclusions, resténoses, et le réinfarctus.
- * antiagrégants plaquettaires comme adjuvants à la thrombolyse dans le cas des resténoses et réocclusions.
- * l'ischémie cérébrale et plus précisément dans l'accident vasculaire cérébral l'attaque ischémique transitoire les maladies neurodégénératives.
- * et enfin dans l'athérosclérose.

L'administration de ces composés peut être réalisée par voie orale, parentérale ou rectale, chaque dose est constituée d'un adjuvant inerte facilitant la préparation, l'absorption du médicament et du principe actif pouvant être aussi associé à un autre. Ces médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, gélules, suspensions, émulsions, sirops, suppositoires, solutions ou autres. L'administration du principe actif se fait à dose moyenne comprise entre 0,1 et 10 mg/kg du poids corporel.

Deux préparations sont données à titre d'exemple non limitatif. Les ingrédients ainsi que d'autres thérapeutiquement acceptables pouvant être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention.

Exemple : Solution injectable :

- Hydrogénotartrate de 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]
-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one 10 mg
- Propylène glycol 100 mg
- Dextrose anhydre 50 mg
- Eau distillée stérile q.s.p. 2 ml
- Stockée dans une ampoule en verre inactinique à conserver à l'abri de la chaleur.

Exemple : Comprimés :

Hydrogénomaléate de 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]		
-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one		
	40 mg	
Lactose hydrate		
	100 mg	
5	Cellulose microcristalline	25 mg
	Carboxyméthyl cellulose sel de Na.	3 mg
	Stéarate de magnésium	2 mg
	Amidon de maïs	20 mg
	Talc	3 mg
10	Polyvinyl pyrrolidone	<u>7</u> mg
 Poids total :	200 mg
Comprimés sécables à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.		

15

20

25

30

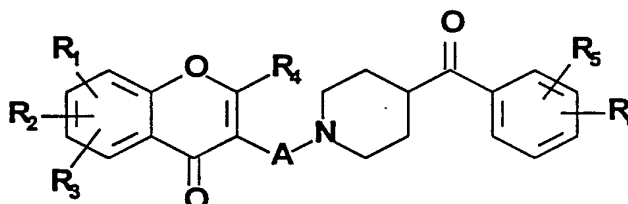
35

40

REVENDICATIONS :

1°) Nouvelles 3-(ω-(4-benzoylpipéridino)alcoyl)-4H-Benzopyran-4-ones de formule générale I.

5



dans laquelle les radicaux sont définis comme suit :

R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ égaux ou différents représentent

- 10 - un hydrogène
 - un alcoyle ramifié ou non renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
 - un alcoyloxy ramifié ou non renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
 - un hydroxyle
 - un acétoxy
 15 - un groupement halogéno
 - un groupement nitro
 - un groupement amino substitué ou non par un alcoyle ramifié ou non renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
 - un acétamido ou méthanesulfonamido
 20 et deux radicaux peuvent fusionner pour donner un méthylène dioxy.

R₄ représente

- un hydrogène
 - un alcoyle ramifié ou non renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
 - un benzène substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyle ou méthoxyle
 25 A représente un groupement alcoylène ramifié ou non renfermant de 2 à 12 atomes de carbone.

Lorsque les composés de formule I renferment un carbone asymétrique la présente invention concerne aussi bien les mélanges racémiques que les différents énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges.

- 30 La présente invention inclut aussi les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule générale I et leurs hydrates éventuels.

2°) Composés selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 35 Hydrogénomaléate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one].

- Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogenomaléate de la 3-[3-[4-benzoylpiperidino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 5 Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-méthyl benzoyl)piperidino]propyl]-4-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Monohydrate du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-5,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 10 Chlorhydrate de la 3-[3-(4-benzoylpiperidino)propyl]-6,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrate du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 15 Chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[3-[4-[4-méthoxybenzoyl)piperidino]propyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 7-méthoxy-3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 7-méthoxy-3-[3-(4-benzoylpiperidino)propyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- 20 Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidino]propyl]-7-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-méthyl-4H-Benzopyran-4-one.
- 25 Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6-chloro-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[3-(4-benzoylpipéridino)propyl]-6-chloro-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(2,4-difluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-6-chloro-4H-Benzopyran-4-one.
- 30 Chlorhydrate de la 7,8-diméthoxy-3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Sesquihydrate du chlorhydrate de 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-5,7,8-triméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 35 Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-6,7-méthylènedioxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrate du chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]propyl]-8-Méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 40 Hydrogénomaléate de la 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]éthyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

- Chlorhydrate de la 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]éthyl]-6-fluoro-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 5 Hydrogénomaléate de la 3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-7-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogénomaléate de la 6-Fluoro-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 6-chloro-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- 10 Hydrogénomaléate de la 3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-6-méthyl-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogénomaléate de la 6,7-diméthoxy-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzopyranone.
- 15 Hydrogénomaléate de la 5,7-diméthoxy-3-[4-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogénomaléate de la 6,7-diméthoxy-3-[4-(4-benzoyl)pipéridino]butyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[5-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]pentyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 20 Chlorhydrate de la 3-[6-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]hexyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Chlorhydrate de la 3-[7-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]heptyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- 25 Hydrate du chlorhydrate de la 3-[9-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]nonyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.
- Hémihydrate du chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]pentyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Sesquihydrate du chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[6-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]hexyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- 30 Chlorhydrate de la 6,7-diméthoxy-3-[9-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]nonyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogénomaléate de la 5,7-diméthoxy-3-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]pentyl]-4H-Benzopyran-4-one.
- 35 Chlorhydrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-méthoxy-2-méthyl-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogénomaléate de la 3-[4-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]butyl]-6-méthoxy-2-Méthyl-4H-Benzopyran-4-one.
- Hydrogénomaléate de la 6,7-diméthoxy-3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-2-Méthyl-4H-Benzopyran-4-one.
- 40 L-hydrogénotartrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-hydroxy-4H-Benzopyran-4-one.

Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]propyl]-5-hydroxy-7-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

- 5 Chlorhydrate de la 3-[3-[4-(4-méthanesulfonamidobenzoyl)pipéridino]propyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

Hydrogénomaléate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-acétamido-4H-Benzopyran-4-one.

- 10 Hydrogénotartrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-5,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

Hydrogénotartrate de la 3-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]pentyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

- 15 Hydrogénotartrate de la 3-[5-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]pentyl]-5,7-diméthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

Hydrogénomaléate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-méthane-sulfonamido-4H-Benzopyran-4-one.

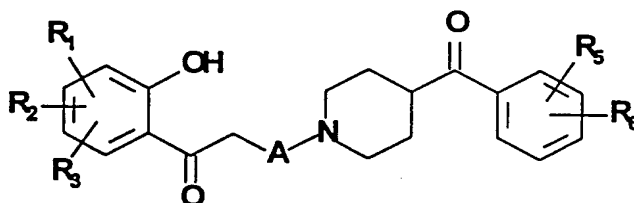
Chlorhydrate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-6-nitro-4H-Benzopyran-4-one.

- 20 Hydrogénomaléate de la 3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]-3,3-diméthylpropyl]-6-méthoxy-4H-Benzopyran-4-one.

Hydrogénomaléate de la 6-acétoxy-3-[3-[4-[4-fluorobenzoyl]pipéridino]propyl]-4H-Benzopyran-4-one.

- 25 3°) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de structure IV :

IV



30

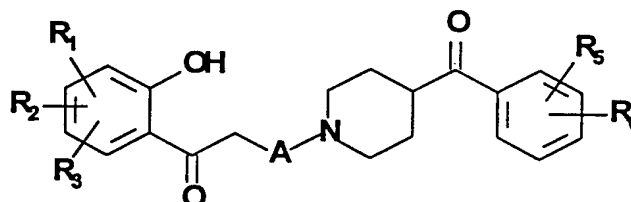
où R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 et A sont tels que définis dans 1.

* avec le diméthyl formamide diméthylacétal dans le cas où $R_4 = H$ en présence ou non de diméthyl formamide comme solvant à une température comprise entre 20 et 80°.

- 35 * ou avec le diméthyl acétamide diméthyl acétal dans le cas où $R_4 = CH_3$ en présence ou non de diméthyl acétamide à une température comprise entre 20 et 100°.

4°) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de structure IV :

5 IV



où R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 et A ont la même signification que dans 1 avec les composés $R_4\text{COX}$ et $R_4\text{COONa}$ où R_4 a la même signification que dans 1 avec $R_4 \neq \text{H}$ et où X représente soit un chlore soit le groupement $R_4\text{COO}$ - à une température comprise entre 120 et 180°.

5°) A titre de médicaments nouveaux les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

6°) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1, 2 et 5 associé à un support pharmaceutique inerte ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables et pouvant ou non être associé à un autre médicament.

7°) Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement prophylactique de l'ischémie myocardique comme les crises d'angor stable chronique, l'angor instable et de Prinzmetal, l'ischémie silencieuse, le réinfarctus, la réocclusion et la resténose.

8°) Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile comme antiagrégant plaquettaire comme adjuvant à la thrombolyse et dans la prévention des resténoses, réocclusions, et le réinfarctus

9°) Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans l'ischémie cérébrale, l'accident vasculaire cérébral, l'attaque ischémique transitoire et les maladies neurodégénératives.

10°) Composition pharmaceutique selon la revendication 6 caractérisée en ce qu'elle permet de prévenir et de traiter l'athérosclérose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/FR 95/00327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D405/06 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 580 503 (ADIR ET CIE.) 26 January 1994 cited in the application see page 13; claims ---	1,3-10
A	EP,A,0 300 908 (RHONE-POULENC) 25 January 1989 see the whole document -----	1,3-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 1995

Date of mailing of the international search report

18. 05. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0580503	26-01-94	FR-A-	2694005	28-01-94
		AU-B-	4204793	27-01-94
		CA-A-	2100943	22-01-94
		EP-A-	0632035	04-01-95
		JP-A-	6179669	28-06-94
		NZ-A-	248200	27-04-95

EP-A-0300908	25-01-89	FR-A-	2618437	27-01-89
		AU-B-	606184	31-01-91
		AU-A-	1971388	27-01-89
		DE-A-	3869258	23-04-92
		JP-A-	1040476	10-02-89
		US-A-	4977166	11-12-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No

PCT/FR 95/00327

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D405/06 A61K31/445

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 580 503 (ADIR ET CIE.) 26 Janvier 1994 cité dans la demande voir page 13; revendications ---	1,3-10
A	EP,A,0 300 908 (RHONE-POULENC) 25 Janvier 1989 voir le document en entier -----	1,3-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 Mai 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18. 05. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. Internationale No

PCT/FR 95/00327

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0580503	26-01-94	FR-A-	2694005	28-01-94
		AU-B-	4204793	27-01-94
		CA-A-	2100943	22-01-94
		EP-A-	0632035	04-01-95
		JP-A-	6179669	28-06-94
		NZ-A-	248200	27-04-95

EP-A-0300908	25-01-89	FR-A-	2618437	27-01-89
		AU-B-	606184	31-01-91
		AU-A-	1971388	27-01-89
		DE-A-	3869258	23-04-92
		JP-A-	1040476	10-02-89
		US-A-	4977166	11-12-90
